

**METHÄMOGLOBIN UND CARBOXYHÄMOGLOBIN
BEI HUNDEN UND KATZEN - EINE RETROSPEKTIVE
ANALYSE**

von Karin Unger

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität
München

**METHÄMOGLOBIN UND CARBOXYHÄMOGLOBIN
BEI HUNDEN UND KATZEN - EINE RETROSPEKTIVE
ANALYSE**

von Karin Unger

aus Eisenstadt

München 2017

Aus dem Zentrum für Klinische Tiermedizin der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Lehrstuhl für Innere Medizin der kleinen Haustiere und Heimtiere

Arbeit angefertigt unter der Leitung von: Univ.-Prof. Dr. med. vet. Dr. med. vet. habil.
Johannes Hirschberger

Mitbetreuung durch: Dr. René Dörfelt

**Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München**

Dekan: Univ.-Prof. Dr. Joachim Braun

Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Johannes Hirschberger

Korreferent/en: Priv.-Doz. Dr. Gerhard Wess

Tag der Promotion: 11. Februar 2017

INHALTSVERZEICHNIS

I.	EINLEITUNG	1
II.	LITERATURÜBERSICHT	2
1.	Hämoglobin.....	2
2.	Dyshämoglobine.....	4
2.1	Methämoglobin	4
2.1.1	Methämoglobin im gesunden Organismus	4
2.1.2	Methämoglobinämie	7
2.1.2.1	Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie beim Menschen	8
2.1.2.2	Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie beim Hund.....	9
2.1.2.3	Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie bei der Katze	11
2.1.2.4	Erworbene Ursachen der Methämoglobinämie.....	11
2.1.2.4.1	Giftstoffe als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen	12
2.1.2.4.2	Medikamente als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen	13
2.1.2.4.3	Krankheiten als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen	15
2.1.2.4.4	Giftstoffe als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund.....	16
2.1.2.4.5	Medikamente als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund .	17
2.1.2.4.6	Krankheiten als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund....	18
2.1.2.4.7	Giftstoffe als erworbene Ursachen für Methämoglobinämie bei der Katze ..	19
2.1.2.4.8	Medikamente als erworbene Ursachen für Methämoglobinämie bei der Katze	20
2.1.3	Therapie der Methämoglobinämie	21
2.2	Carboxyhämoglobin	23
2.2.1	Carboxyhämoglobin im gesunden Organismus	23
2.2.2	Carboxyhämoglobinämie	24
2.2.2.1	Carboxyhämoglobinämie infolge endogener Kohlenmonoxidproduktion beim Menschen.....	24
2.2.2.2	Carboxyhämoglobinämie infolge endogener Kohlenmonoxidproduktion in der Veterinärmedizin	26
2.2.2.3	Rauchgasvergiftung und CO-Intoxikation als Ursache für	

	Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Menschen	27
2.2.2.4	Rauchen und Passivrauchen als Ursache für Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Menschen.....	28
2.2.2.5	Andere Ursachen für exogen verursachte Carboxyhämoglobinämie beim Menschen	29
2.2.2.6	Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Hund.....	30
2.2.2.7	Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr bei der Katze	31
2.2.3	Therapie der Carboxyhämoglobinämie	31
III.	MATERIAL UND METHODEN.....	33
1.	Material.....	33
1.1	Patienten.....	33
1.2	Vergleichstiere.....	34
2.	Methoden	34
3.	Statistische Auswertung	36
IV.	ERGEBNISSE	37
1.	Deskriptive Statistik	37
1.1	Hunde.....	37
1.2	Katzen	46
1.3	Vergleichstiere.....	54
2.	Vergleichende Statistik.....	54
2.1	Methämoglobinkonzentrationen der Hunde.....	55
2.2	Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Hunde.....	61
2.3	Methämoglobinkonzentrationen der Katzen	68
2.4	Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Katzen	75
V.	DISKUSSION	81
VI.	ZUSAMMENFASSUNG	115
VII.	SUMMARY.....	117
VIII.	LITERATURVERZEICHNIS	119

IX.	ANHANG	156
X.	DANKSAGUNG	171

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

°C	Grad Celsius	GSH	Glutathion
2,3-DPG	2,3-Diphosphoglyzerat	H	Stunde
AIDS	Autoimmun-Defizienz-Syndrom	H ₂ O ₂	Wasserstoffperoxid
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation	Hb	Hämoglobin
B. gibsoni	Babesia gibsoni	HbE-β-Thalassämie	Hämoglobin E-β-Thalassämie
bzw.	beziehungsweise	HBOC	Hemoglobin-based oxygen carrier
CI	Konfidenzintervall	HBOT	Hyperbare Sauerstofftherapie
CO	Kohlenmonoxid	HCN	Zyanwasserstoff, Blausäure
CO ₂	Kohlendioxid	HO-1	Hämoxygenase-1
COHb	Carboxyhämoglobin	HPS	Hepatopulmonales Syndrom
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung	IBD	Inflammatory bowel disease
d.h.	das heißt	IE	Internationale Einheiten
DIC	disseminierte intravasale Koagulopathie	inkl.	Inklusive
DI	Deziliter	IQR	Interquartilsabstand
DMAP	Dimethylaminophenol	i.v.	Intravenös
FeLV	Felines Leukämievirus	kg	Kilogramm
FIV	Felines Immunodefizienz-Virus	L	Liter
FLUTD	Feline lower urinary tract disease	MetHb	Methämoglobin
G	Gramm	mg	Milligramm
G6PD	Glukose-6-Phosphatdehydrogenase	min	Minute
GPx	Glutathionperoxidase	ml	Milliliter

μl	Mikroliter	paCO ₂	arterieller Kohlendioxidpartialdruck
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule	pCO ₂	Kohlendioxidpartialdruck
mmol	Millimol	pH	pH-Wert
μmol	Mikromol	SARD	Sudden acquired retinal degeneration
MTK	Medizinische Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München	SBP	Spontane bakterielle Peritonitis
N	Anzahl	Sec	Sekunde(n)
NAC	N-Acetyl-Cystein	SIRS	Systemic inflammatory response syndrome
NADH	Reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid	SOD	Superoxid-Dismutase
NADP	Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat	<i>spp.</i>	Spezies
NADPH	Reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat	s.u.	siehe unten
Nm	Nanometer	u. a.	unter anderem
NO	Stickstoffmonoxid	usw.	und so weiter
NO ₂	Nitrit	vs.	versus
O ₂	molekularer Sauerstoff	z.B.	zum Beispiel
O ₂ ⁻	Superoxidanion	ZNS	zentrales Nervensystem
ODC	Sauerstoffdissoziationskurve		
p50	Sauerstoffhalbsättigungsdruck		
paO ₂	Arterieller Sauerstoffpartialdruck		

I. EINLEITUNG

Dyshämoglobine sind Hämoglobinspezies, welche nicht in der Lage sind, Sauerstoff reversibel zu binden und abzugeben. Die beiden wichtigsten Vertreter Methämoglobin und Carboxyhämoglobin treten in hohen Konzentrationen vor allem bei Vergiftungen auf, sie entstehen allerdings – in geringeren Mengen – auch durch verschiedene physiologische und pathologische Vorgänge im Organismus.

Bei beiden Dyshämoglobinen kann es unter anderem durch die verminderte Sauerstofftransportkapazität und eine erhöhte Sauerstoffaffinität zu einer Hypoxie in den peripheren Geweben kommen, wodurch es essentiell ist, die Konzentration im Patienten feststellen zu können. Darüber hinaus werden Met- und Carboxyhämoglobin in der Humanmedizin als diagnostische Variablen bei Vergiftungen (Paracetamol, Lokalanästhetika, Kohlenmonoxid- und Rauchgasvergiftungen) sowie hämolytischen Krisen oder Lungenerkrankungen herangezogen. Auch in der Tiermedizin findet die Bestimmung von Dyshämoglobinen zu diagnostischen Zwecken zunehmend Anwendung.

Dennoch sind bisher das Auftreten und die Höhe der Met- bzw. Carboxyhämoglobinämie bei allgemeinen Patientenpopulationen von Hunden und Katzen, ihre Bedeutung im Rahmen von besonderen Krankheitsprozessen sowie ihr Einfluss auf das Überleben der Patienten unklar. Ziel dieser retrospektiven Studie ist es, die Konzentrationen von Methämoglobin und Carboxyhämoglobin in einer Population von Hunden und Katzen, die an einer Klinik für innere Medizin vorgestellt wurden, zu beschreiben. Dabei soll eine mögliche Assoziation dieser beiden Dyshämoglobine mit bestimmten Krankheitsgruppen und Laborwerten sowie ihr Einfluss auf die Überlebensrate untersucht werden.

II. LITERATURÜBERSICHT

1. Hämoglobin

Die zentrale Aufgabe des Blutfarbstoffes Hämoglobin (Hb) besteht darin, den in der Lunge aufgenommenen Sauerstoff zu binden, über das Blut an die Gewebe zu transportieren und dort wieder abzugeben (GASSMANN & LUTZ, 2005; HORN et al., 2005; BURMESTER & HANKELN, 2014). Strukturell stellt Hämoglobin ein Tetramer dar. Das heißt, jedes Molekül besteht aus vier Untereinheiten, nämlich aus je zwei α -Einheiten und zwei β -, γ - oder δ -Einheiten. Jede dieser Untereinheiten beinhaltet eine Polypeptidkette bestehend aus sieben Helices (Globin) und einem Protoporphyrinring mit zentralem Eisenkern (Häm) (GASSMANN & LUTZ, 2005; HAYMOND et al., 2005; HORN et al., 2005). Somit kann jedes Hämoglobinmolekül vier Sauerstoffmoleküle binden (GASSMANN & LUTZ, 2005). Das zentrale zweiwertige Eisenatom jeder Untereinheit besitzt sechs Bindungsstellen; davon dienen vier der Verbindung mit dem Protoporphyrinring, eine weitere der Verbindung mit dem Globinmolekül und die verbleibende für ein Sauerstoffmolekül (GASSMANN & LUTZ, 2005).

Die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin wird durch den sogenannten Halbsättigungspartialdruck oder p50-Wert charakterisiert; dies ist jener Sauerstoffpartialdruck, bei dem das Hämoglobin zu 50 % gesättigt ist (WRIGHT et al., 1999; HAYMOND et al., 2005; HERRMANN & HASKINS, 2005). Der Halbsättigungsdruck wird in der Regel bei Standardbedingungen (pH 7,4; Temperatur 37 °C; Kohlendioxidpartialdruck pCO₂ 40 mmHg) ermittelt. Publierte Werte für humanes Hämoglobin bewegen sich im Bereich von 26,6 mmHg bis 29,2 mmHg (BARTELS & HARMS, 1959; ZIJLSTRA et al., 1996). Der p50-Wert bei Katzen liegt bei Standardbedingungen zwischen 35,6 mmHg und 36,3 mmHg (BARTELS & HARMS, 1959; CAMBIER et al., 2004; HERRMANN & HASKINS, 2005); beim Hund liegt er bei Standardbedingungen zwischen 28,3 mmHg und 30,0 mmHg (BARTELS & HARMS, 1959; ROSSING & CAIN, 1966; CLERBAUX et al., 1993; CAMBIER et al., 2004). Der p50-Wert beim Hund scheint allerdings stark rasseabhängig zu sein: bei den Untersuchungen von CLERBAUX und Kollegen (1993) ergaben sich Werte zwischen 25,9 mmHg beim Boxer und 35,8 mmHg bei Jagdhunden (CLERBAUX

et al., 1993).

Die Affinität von (humanem) Hämoglobin für Sauerstoff kann durch verschiedene Faktoren beeinflusst werden: so steigt sie etwa durch einen Anstieg des pH-Wertes, das Absinken des Kohlendioxidpartialdruckes, abnehmende Temperatur und die abnehmende Konzentration von 2,3-Diphosphoglyzerat (2,3-DPG) (ZIJLSTRA et al., 1996; HAYMOND et al., 2005), sowie durch steigende Konzentrationen von Carboxy- und Methämoglobin (HERRMANN & HASKINS, 2005).

Die Sauerstoffdissoziationskurve (oxygen dissociation curve, ODC) ist eine graphische Darstellung des Verhältnisses des Sauerstoffpartialdruckes (x-Achse) zur Sauerstoffsättigung des Hämoglobins (y-Achse) und wird ebenfalls unter Standardbedingungen erstellt (HERRMANN & HASKINS, 2005). Die canine und feline Kurve kommt dabei verglichen mit der des Menschen weiter rechts zu liegen, was bedeutet, dass die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins dieser Spezies geringer ist als die des Menschen. Die Sauerstoffaffinität von felinem Hämoglobin wiederum ist geringer als die des Hundes (BARTELS & HARMS, 1959; TAKETA et al., 1967; CAMBIER et al., 2004). Diese Interspeziesdifferenzen in der ODC bei gleichen Untersuchungsbedingungen sind durch die primäre Hämoglobinstruktur und die Zusammensetzung der chemischen Stoffe innerhalb der Erythrozyten bedingt (CLERBAUX et al., 1993; CAMBIER et al., 2004). Der Einfluss des 2,3-DPG, der Temperatur und des pH-Wertes auf die ODC ist bei Hund und Katze deutlich geringer ausgeprägt als beim Menschen (CLERBAUX et al., 1993; CAMBIER et al., 2004; HERRMANN & HASKINS, 2005).

Die sigmoide Form der Sauerstoffdissoziationskurve (oder Sauerstoffbindungskurve) ist bedingt durch das Phänomen der Kooperativität: nach Anlagerung eines Sauerstoffmoleküls an das erste Tetramer erfährt dessen Polypeptidkette eine Konformationsänderung, welche sich auf die Konformation der verbleibenden drei Untereinheiten und die Konformation des gesamten Tetramers auswirkt. Dadurch steigt die Sauerstoffaffinität der drei noch unbesetzten Hämgruppen (SORENSEN, 1990; GROS, 2005; HAYMOND et al., 2005). Felines Hämoglobin zeigt eine niedrigere Kooperativität als das Hämoglobin anderer Spezies (HAMILTON & EDELSTEIN, 1972).

Die Sauerstoffbindungskapazität des humanen Hämoglobin liegt bei 1,39 ml O₂/g Hämoglobin (Hüfnersche Zahl) und ist bei Hund und Katze sehr ähnlich (CLERBAUX et al., 1993).

Die Formen, in welchen Hämoglobin im Blut vorkommen kann, werden als Hämoglobinderivate bezeichnet. Die überwiegend vorkommenden Derivate sind Oxyhämoglobin und Deoxyhämoglobin; diese beiden Formen gehen im Rahmen der Sauerstoffbindung bzw. Sauerstoffdissoziation ineinander über. Weitere Derivate sind die sogenannten Dyshämoglobine (s. u.) (ZIJLSTRA et al., 1988).

2. Dyshämoglobine

Unter Dyshämoglobinen versteht man Hämoglobinformen, welche aufgrund einer chemischen Veränderung im Hämanteil dauerhaft oder vorübergehend nicht zur reversiblen Sauerstoffbindung zur Verfügung stehen (ZIJLSTRA et al., 1988). Die klinisch relevanten Dyshämoglobine sind dabei Methämoglobin und Carboxyhämoglobin. Daneben gibt es noch weitere Dyshämoglobine, wie etwa Sulfhämoglobin (ZWART et al., 1986; REYNOLDS et al., 1993).

2.1 Methämoglobin

Unter Methämoglobin (MetHb) versteht man Hämoglobin, bei dem der Eisenkern infolge Oxidation nicht in zweiwertiger, sondern in dreiwertiger Form vorliegt (ZIJLSTRA et al., 1996; WRIGHT et al., 1999). Das derartig oxidierte Eisenmolekül ist nicht mehr in der Lage, Sauerstoff zu binden, sondern bindet stattdessen ein Wassermolekül (WRIGHT et al., 1999; COLEMAN & TAYLOR, 2003; ASH-BERNAL et al., 2004).

2.1.1 Methämoglobin im gesunden Organismus

Methämoglobin entsteht im Körper physiologischerweise durch zwei Vorgänge. Im Rahmen der Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe entsteht für gewöhnlich aus Oxyhämoglobin Deoxyhämoglobin, wobei ein Sauerstoffmolekül (O₂) freigesetzt wird. Von Zeit zu Zeit allerdings dissoziiert nicht ein Sauerstoffmolekül vom Deoxyhämoglobin, sondern ein Superoxidanion (O₂⁻), was als Autooxidation bezeichnet wird. Dabei wird dem Eisenring des Hämoleküls ein Elektron entrissen, wodurch Methämoglobin entsteht (ZIJLSTRA et al., 1996; WRIGHT et al., 1999; UMBREIT, 2007). Der zweite Mechanismus, durch welchen Methämoglobin gebildet werden kann, stellt die

Oxidation von Häm durch Oxidantien dar, die im Körper durch reguläre Stoffwechselvorgänge gebildet werden (ASH-BERNAL et al., 2004). Stickstoffmonoxid (NO), welches eine zentrale Rolle in der Regulierung des Blutgefäßtonus spielt, kann mit Hämoglobin sowohl im oxygenierten als auch deoxygenierten Zustand zu Methämoglobin reagieren, wobei im ersten Fall NO zu Nitrit (NO₂) oxidiert und in letzterem Fall NO₂ zu NO reduziert wird (UMBREIT, 2007; DARRACQ & MATTEUCCI, 2013). In diesem Sinne nimmt Hämoglobin im Zusammenspiel mit NO bzw. NO₂ eine wichtige Rolle in der Regulation der lokalen Durchblutung ein (UMBREIT, 2007; HARE et al., 2012).

Etwa 3 % des Hämoglobins werden beim Menschen täglich zu Methämoglobin oxidiert (UMBREIT, 2007). HARVEY und Kollegen (1991) zeigten, dass bei zwei Hunden der tägliche Anstieg von Methämoglobin 2,5 % bzw. 3,2 % betrug. Daraus schlossen die Autoren, dass die tägliche Methämoglobinbildungsrate des Hundes der des Menschen entspricht (HARVEY et al., 1991).

Körpereigene Abwehrmechanismen gegen Oxidantien bzw. gegen bereits entstandenes Methämoglobin beinhalten enzymatische und nicht-enzymatische Systeme (JAFFE & NEUMANN, 1968; CHUI et al., 2005; UMBREIT, 2007; CHUNG et al., 2010; GUPTA et al., 2012). Zu den enzymatischen Systemen zählen die Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid (NADH)-abhängige Cytochrom-b-5-Methämoglobin-Reduktase (Diaphorase I), und die Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat (NADPH)-abhängige Methämoglobin-Reduktase (Diaphorase II) (HARVEY et al., 2003).

Die Diaphorase I (Cytochrom-b-5-Reduktase, NADH-Methämoglobin-Reduktase) stellt das wichtigste enzymatische System zur Reduktion von Methämoglobin dar. In diesem System fungiert Cytochrom-b-5 als Elektronenüberträger und NADH (reduziertes Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid) als Elektronendonator. Dabei werden die Elektronen also von NADH auf die prosthetische Gruppe der Reduktase übertragen, von dort auf Ferricytochrom-b-5 (Cytochrom-b-5 mit dreieiwertigem Eisen); dabei entsteht Ferrocycytochrom-b-5 (Cytochrom-b-5 mit zweiwertigem Eisen), welches dann Methämoglobin nicht-enzymatisch zu Hämoglobin reduziert (HARVEY et al., 1991; WRIGHT et al., 1996; HARVEY et al., 2003; PERCY et al., 2012).

Die Diaphorase II trägt in vivo nur zu etwa 5 % zur Reduktion von MetHb bei,

kann aber durch Zufügen von entsprechenden Elektronenüberträgern deutlich an Bedeutung gewinnen. Das Enzym hat eine sehr hohe Affinität für Farbstoffe wie Methylenblau, die als Elektronenüberträger fungieren. Als Elektronendonator dient NADPH (reduziertes Nicotinsäureamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat) (ZIJLSTRA et al., 1996; CHAWLA et al., 1998; RAE, 1999; WRIGHT et al., 1999; HARVEY et al., 2003; ASH-BERNAL et al., 2004; GUAY, 2009; GUPTA et al., 2012).

Daneben existieren noch weitere intraerythrozytäre Enzyme wie die Superoxid-Dismutase (SOD), die Katalase und die Glutathionperoxidase (GPx), welche durch ihre antioxidativen Eigenschaften der Methämoglobinbildung entgegenwirken (OGAWA et al., 1998).

Nicht-enzymatische, körpereigene Reduktionsmechanismen sind Ascorbinsäure (Vitamin C), Glutathion (im Rahmen des Hexosemonophosphatweges), reduziertes Flavin, Tetrahydropterin, Cysteamin, reduziertes Cystein und Vitamin E (JAFFE & NEUMANN, 1968; OGAWA et al., 1998; WRIGHT et al., 1999; CHUNG et al., 2010; GUPTA et al., 2012). Glutathion (GSH) trägt etwa 12 % und Vitamin C etwa 16 % zur Methämoglobinreduktion bei (JAFFE & NEUMANN, 1968; RAE, 1999). Um den GSH-Gehalt aufrecht zu erhalten, wird das Enzym Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase (G6PD) sowie Nicotinamid-Adenin-Dinucleotid-Phosphat (NADP) benötigt (RAE, 1999). Die Halbwertszeit von Methämoglobin bei intakten Abwehrmechanismen wird in der humanmedizinischen Fachliteratur sehr uneinheitlich angegeben und reicht je nach Untersuchungsgruppe von etwa einer bis knapp zehn Stunden (HORNE et al., 1979; ZEREZ et al., 1990; DÖTSCH et al., 2000). Bei der Katze lag in einer prospektiven experimentellen Studie die Halbwertszeit bei 10,8 Stunden (RUMBEIHA et al., 1995).

Laut Literaturangaben liegt der durchschnittliche Methämoglobingehalt beim gesunden Menschen bei weniger als 1,0 % (SULOTTO et al., 1993; UMBREIT, 2007; GUAY, 2009). Die bisher für gesunde Hunde publizierten Methämoglobinkonzentrationen liegen im Bereich zwischen 0,0 % und 2,8 % des Gesamthämoglobins (HARVEY et al., 1979; HARVEY et al., 1991; HOWDIESHELL et al., 1992; TAYLOR et al., 1993; BREEN et al., 1996; SCOTT et al., 2005; KULES et al., 2011; ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011; FRAGIO et al., 2014). Jene Autoren, die Absolut- anstatt Relativwerte berichten,

geben Konzentrationen zwischen 40 und 75 mg/dl an (LEE et al., 2000; MATTHEWS et al., 2003). Die publizierten Konzentrationen bei gesunden Katzen bewegen sich im Bereich zwischen 0,2 % und 2,9 % des Gesamthämoglobins (HARVEY & KORNICK, 1976; HARVEY & KEITT, 1983; WEISS et al., 1990; RUMBEIHA & OEHME, 1992; HARVEY et al., 1994; ALLISON et al., 2000; HERRMANN & HASKINS, 2005) bzw. zwischen 20 und 70 mg/dl Absolutkonzentration (MATTHEWS et al., 2003; AVIZEH et al., 2010).

2.1.2 Methämoglobinämie

Unter Methämoglobinämie versteht man Methämoglobinkonzentrationen im Blut, die über die bei gesunden Individuen auftretenden Konzentrationen hinausgehen (HARVEY, 1996). Die klinischen Symptome sind dabei abhängig von der Höhe der Methämoglobinkonzentration. So zeigen Personen mit Werten zwischen 20,0 und 30,0 % im Allgemeinen Unruhe, Schwindel, Kopfschmerzen und Tachykardie; Erschöpfung, Verwirrung, Schwindel, Tachypnoe bei Werten von 30,0 bis 50,0 % und Koma, Krämpfe, Arrhythmien, Dyspnoe, Atemdepression und Azidose bei Level zwischen 50,0 und 70,0 %. Konzentration über 70,0 bis 80,0 % werden generell als tödlich angesehen, aber dennoch gibt es immer wieder Berichte über Personen, die Methämoglobinkonzentration von über 70,0 % überlebten (STAMBACH et al., 1997; SMITH et al., 2009; HUNTER et al., 2011; PICKETT et al., 2011). Schleimhäute zeigen eine sichtbare Braun- bis Blauverfärbung ab einer Konzentration von 1,5 g Methämoglobin pro dl Blut (ARAVINDHAN & CHISHOLM, 2000; BRADBERRY et al., 2001; SAEUI et al., 2012).

Die Folgen einer Methämoglobinämie für den Körper gehen über die zu erwartende Hypoxie durch die verminderte Sauerstoffbindungskapazität des einzelnen oxidierten Eisenmoleküls hinaus. Wird in einem Hämoglobintetramer ein Eisenatom in den dreiwertigen Zustand übergeführt, so erfahren die verbleibenden drei Untereinheiten eine Konformationsänderung, welche dazu führt, dass deren Affinität für Sauerstoff steigt. Dadurch wird die Sauerstoffdissoziationskurve nach links verschoben, was die Sauerstoffversorgung der peripheren Gewebe weiter vermindert (WRIGHT et al., 1999; REILLY & WINZOR, 2000; ASH-BERNAL et al., 2004).

Andere potenziell schädliche Wirkungen von Methämoglobin auf den Organismus

könnten eine vermehrte Ausschüttung von Interleukin 6 und 8 sowie vermehrte Expression von E-Selectin sein, was eine erhöhte Gefäßpermeabilität und die Ausschüttung von Adhäsionsmolekülen und Chemokinen zur Folge haben könnte. Beispielsweise wird in der humanmedizinischen Literatur Methämoglobin mit Atherosklerose ursächlich in Verbindung gebracht (UMBREIT, 2007). Ob Methämoglobin allerdings tatsächlich derartige Entzündungsprozesse in Gang setzt, wird derzeit kontrovers diskutiert (LIU & SPOLARICS, 2003; UMBREIT, 2007; GUAY, 2009; SILVA et al., 2009).

Man unterscheidet je nach Ursache kongenitale von erworbenen Methämoglobinämien.

2.1.2.1 Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie beim Menschen

Beim Menschen sind verschiedene kongenitale Ursachen für Methämoglobinämien beschrieben. Dazu gehört die Cytochrom-b-5-Reduktase-Defizienz, welche die häufigste Form darstellt. Diese autosomal rezessive Störung tritt in zwei Formen auf. Typ I betrifft nur die intraerythrozytäre, lösliche Form des Enzyms und führt zu Methämoglobinämien unterschiedlich hoher Konzentrationen mit oder ohne Symptomatik (ZIJLSTRA et al., 1996; DA-SILVA et al., 2003; UMBREIT, 2007; LORENZO et al., 2011; CHAMPIGNEULLE et al., 2014). Typ II betrifft zusätzlich die ubiquitär vorkommende, membrangebundene Isoform. Diese Isoform spielt eine wichtige Rolle im Lipidstoffwechsel, was dazu führt, dass eine Defizienz zusätzlich mit schwerer geistiger Behinderung einhergeht (ZIJLSTRA et al., 1996; UMBREIT, 2007). Die geistige Behinderung wird von körperlichen Defiziten wie Mikrozephalie, Strabismus, Spastizität und Wachstumsstörungen begleitet (TOELLE et al., 2004). Auch klinische Zwischenformen zwischen Typ I und Typ II sind beschrieben (PERCY et al., 2012). Von der Cytochrom-b-5-Reduktase-Defizienz zu unterscheiden ist die autosomal rezessiv vererbte Cytochrom-b-5-Defizienz, bei der ein Mangel des Elektronenüberträgers, nicht des Enzyms vorliegt (WRIGHT et al., 1999).

Eine weitere Ursache für kongenitale Methämoglobinämie ist das sogenannte Hämoglobin M, welches durch eine autosomal dominante Punktmutation in den Globin-Ketten entsteht. Das so veränderte Hämoglobin ist anfälliger für oxidative Schäden und kann nach Oxidation auch nur schwer wieder zu Hämoglobin

reduziert werden. Bis zum Jahr 2013 waren in der humanmedizinischen Literatur über 40 solcher Mutationen beschrieben (ZIJLSTRA et al., 1996; WRIGHT et al., 1999; BENTO et al., 2013; MARKS et al., 2013; RAWA et al., 2013).

Die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase ist ein Enzym, welches unter anderem die Reduktion von NADP zum Elektronendonator NADPH bewerkstelligt. Daher ist bei einer Defizienz dieses Enzyms auch die Aktivität der Diaphorase II eingeschränkt. Obwohl bei diesem Enzymdefekt die Hämolyse im Vordergrund steht, kann er auch zu Methämoglobinämien führen (SCHUURMAN et al., 2009; TITHERADGE et al., 2011).

Die HbE- β -Thalassämie, welche eine Kombination aus zwei vererbten Hämoglobinopathien darstellt und zu Veränderungen in der Globinkette führt, kann ebenfalls mit Methämoglobinkonzentrationen im Bereich von 2,0 bis 4,0 % assoziiert sein (ALLEN et al., 2012).

2.1.2.2 Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie beim Hund

Über die Cytochrom-b-5-Reduktase-Defizienz beim Hund (autosomal rezessiver Erbgang) gibt es einige Fallberichte. ATKINS und Kollegen (1981) beschrieben eine zweijährige Terrierhündin, die seit dem Lebensalter von etwa vier Monaten eine Zyanose ohne jegliche Symptome zeigte. Die Methämoglobinkonzentration im Blut betrug 18,0 %. Die Messung der Aktivität der NADH-Methämoglobin-Reduktase ergab Werte unter der Nachweisgrenze. Ein gesunder Kontrollhund zeigte eine Aktivität von 3,94 IE/g Hämoglobin (ATKINS et al., 1981). LETCHWORTH und Kollegen (1977) berichteten von einem eineinhalbjährigen Barsoi, der seit einem Lebensalter von neun Wochen eine blau verfärbte Zunge und Leistungsintoleranz zeigte. Eine kardiovaskuläre oder pulmonale Erkrankung konnte nicht nachgewiesen werden. Die Methämoglobinkonzentrationen im Blut dieses Patienten lagen bei mehreren Messungen zwischen 35,0 und 41,0 %. Die Aktivität der NADH-Methämoglobinreduktase lag bei 0,09 IE/g Hb, dies entsprach lediglich 8,0 % der Enzymaktivität zweier Kontrollhunde (LETCHWORTH et al., 1977). Eine zweijährige Setterhündin, die ebenfalls seit jeher eine zyanotische Zunge hatte, zeigte eine Methämoglobinkonzentration von 27,0 % und eine NADH-Methämoglobin-Reduktase Aktivität von 0,6 IE/g Hb, was etwa 60 % der Aktivität entsprach, die bei zwei Kontrollhunden gemessen wurde (LETCHWORTH et al., 1977). HARVEY und Kollegen (1991) berichten

über drei Hunde unterschiedlicher Rassen (Toy Alaskan Eskimo Dog, Miniatur Pudel, Cockapoo), die wegen chronischer Zyanose untersucht wurden. Die Methämoglobinkonzentrationen lagen bei 19,3 bzw. 36,0 % und die Aktivität der Methämoglobin-Reduktase bei einem Wert, der 13,26 bzw. 33 % der bei 20 gesunden Hunden ermittelten Aktivität entsprach (HARVEY et al., 1991).

LOVE und SINGER beschreiben den Fall eines dreijährigen Ratterterriers, der vorberichtlich ein Leben lang unter Synkopen und Leistungsinsuffizienzen gelitten hatte und eine Methämoglobinkonzentration von 20,0 % aufwies. Die Aktivität der Cytochrom-b-5-Reduktase betrug bei dem beschriebenen Patienten nur 3 % des Vergleichswertes eines gesunden Kontrollhundes (LOVE & SINGER, 2013).

Bei einem sechs Monate alten Spitz, der ebenfalls seit dem Welpenalter blau verfärbte Schleimhäute gezeigt hatte, aber stets bei gutem Allgemeinbefinden war, wurde eine Methämoglobinkonzentration von 30,8 % festgestellt. Die Aktivität der NADH-Methämoglobin-Reduktase war mit 3,9 IE/g Hämoglobin deutlich niedriger als die eines gesunden Kontrollhundes (21,7 IE/g Hämoglobin), in etwa 18 % (FINE et al., 1999).

Die Methämoglobinkonzentration einer neunjährigen Chihuahuhündin lag bei mehrmaligen Messungen zwischen 28,6 und 38,8 %. Die Aktivität der NADH-Methämoglobin-Reduktase betrug 0,5 IE/g Hb, während der durchschnittliche Wert bei zehn Kontrollhunden bei 2,12 IU/g Hb lag, was einen signifikanten Unterschied darstellte (etwa 23,6 %) (HARVEY et al., 1974). Des Weiteren existieren Berichte über kongenitale Methämoglobinämie bei einem Coonhound, einem Corgi, einem Cocker Spaniel und Pitbull-Terriermischlingen (HARVEY, 2006).

In jüngster Zeit wurde auch ein Fall einer Cytochrom-b-5-Mutation beschrieben. MCKENNA und Kollegen (2014) berichten über einen vierjährigen, männlichen Pitbull-Terriermischling, bei dem im Rahmen der Abklärung einer chronischen Zyanose eine Methämoglobinkonzentration von 38,0 % nachgewiesen wurde. Eine Messung der Aktivität NADH-Ferricyanid-Reduktase, stellvertretend für die Aktivität der Cytochrom-b-5-Reduktase, ergab keine Abweichung von der Aktivität bei einem Vergleichshund bzw. von zuvor publizierten Werten. Die Autoren sequenzierten daher das Gen, welches für Cytochrom-b-5 kodiert. Das

Ergebnis wurde mit der entsprechenden Gensequenz von 34 nicht zyanotischen Kontrollhunden verglichen. Die Autoren konnten zwei Mutationen im Gen für Cytochrom-b-5 nachweisen und nahmen eine oder beide Mutationen als Ursache für die kongenitale Methämoglobinämie bei diesem Tier an (MCKENNA et al., 2014).

2.1.2.3 Kongenitale Ursachen der Methämoglobinämie bei der Katze

HARVEY und Kollegen (1994) berichten von einer sechs Monate alten Katze, die eine Zyanose ohne weitere klinische Symptome oder Beeinträchtigungen zeigte. Die Katze hatte zuvor eine Narkose mit Methoxyfluran erhalten, war aber auch nach Beendigung der Narkose dauerhaft zyanotisch. Sieben Wochen nach dem chirurgischen Eingriff wurde die Aktivität der Methämoglobin-Reduktase im Blut der beschriebenen Katze mit jenen zweier gleichaltriger Katzen verglichen. Dabei fiel auf, dass diese deutlich reduziert war (4,2 IE/g Hb bei MetHb 49,6 % vs. 26,5 IE/g Hb bei MetHb 0,2 % bzw. 30,6 IE/g Hb bei MetHb 0,4 %) (HARVEY et al., 1994).

Daneben gibt es Berichte über fünf weitere Europäisch-Kurzhaarkatzen, bei denen eine Cytochrom-b-5-Reduktase-Defizienz nachgewiesen wurde. Es handelt sich um einen autosomal rezessiven Erbgang. Die Methämoglobinkonzentrationen bei den berichteten Fälle lagen zwischen 44,0 und 52,0 %. Die Lebenserwartung soll dabei nicht eingeschränkt sein (HARVEY, 1996).

2.1.2.4 Erworbene Ursachen der Methämoglobinämie

Erworbene Methämoglobinämien können durch exogene Methämoglobinbildner verursacht werden. Man unterscheidet dabei direkte und indirekte Oxidantien (WRIGHT et al., 1999; BRADBERRY et al., 2001). Direkte Oxidantien wie Chlorate, Chromate, Kupfer-III-Salze und Kobaltsalze oxidieren Hämoglobin auf direktem Wege, und führen in erster Linie zu Hämolyse, aber auch zu Methämoglobinbildung (BRADBERRY et al., 2001; UMBREIT, 2007). Indirekte Oxidantien wie Nitrite reduzieren zunächst molekularen Sauerstoff oder Wasser zum Superoxidanion bzw. Wasserstoffperoxid (H_2O_2) und werden dabei selbst oxidiert (Nitrit zu Nitrat). Die so entstandenen Stoffe können nunmehr Hämoglobin zu Methämoglobin oxidieren (WRIGHT et al., 1999; BRADBERRY et al., 2001). Einige Oxidantien müssen erst in der Leber verstoffwechselt werden, um ihre methämoglobinbildenden Eigenschaften zu entwickeln; dazu gehört unter

anderem die aromatische Verbindung Anilin, welches in der Leber zum toxischen Phenylhydroxylamin und Aminophenol metabolisiert wird (WRIGHT et al., 1999; BRADBERRY et al., 2001; UMBREIT, 2007; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012). Da Oxidantien nicht nur mit dem Eisenmolekül reagieren, verursachen sie zusätzlich zur Methämoglobinbildung häufig noch weitere Effekte, wie zum Beispiel Hämolyse oder Organschäden (WRIGHT et al., 1999).

Neben diesen exogenen Oxidantien können auch endogen produzierte oxidative Substanzen den Organismus belasten; diese entstehen im Rahmen von bestimmten Erkrankungen im Körper selbst (HARVEY, 2006).

2.1.2.4.1 Giftstoffe als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen

Es sind zahlreiche Giftstoffe bekannt, die beim Menschen zu Methämoglobinämie führen können.

Sehr häufig wird über Nitrit- oder Nitratverbindungen als Auslöser berichtet. Dabei erfolgte die Aufnahme von Nitrit beispielsweise versehentlich in dem Glauben, dass es sich um Gewürz oder um Kräutermedizin handle (CHUI et al., 2005; KHAN et al., 2006; JAIN & NIKONOVA, 2013). Die in diesen Fällen gemessenen Methämoglobinkonzentrationen lagen bei 55,2 und 68,0 % (CHUI et al., 2005; JAIN & NIKONOVA, 2013). Weitere Publikationen berichteten über Methämoglobinkonzentrationen zwischen 19,6 und 59,0 % durch suizidale Aufnahme von nitrithaltigem Frostschutzmittel, Trinken von Heizkesselwasser oder Trinken des eigenen Urins (CHAN et al., 2004; MURPHY et al., 2009; KING et al., 2012). Der Missbrauch von Amylnitriten (sogenannte Poppers) zum Herbeiführen von rauschähnlichen Zuständen führte in mehreren Fällen zu lebensbedrohlichen Methämoglobinämien mit Konzentrationen zwischen 16,0 und 83,0 % (MALHOTRA & HUGHES, 1996; STAMBACH et al., 1997).

Pestizide stellen eine weitere Gruppe von Methämoglobinbildnern dar. Dokumentiert sind Fälle von Methämoglobinämien und teils Organversagen infolge Aluminiumphosphid, Indoxacarb und Kupfersulfat. Die gemessenen Methämoglobinkonzentrationen lagen zwischen 4,8 und 52,7 % (SINKOVIC et al., 2008; GAMAKARANAGE et al., 2011; MOSTAFAZADEH & FARZANEH, 2011; PARK et al., 2011; SHADNIA et al., 2011; JIN, 2012).

Des Weiteren führten zahlreiche in der Industrie verwendete Stoffe bei Menschen zu Methämoglobinämie. Ein Beispiel dafür ist Anilin. BIRMINGHAM und Kollegen (2011) berichten über einen Mann, der einen anilinhaltigen Benzinzusatz zu sich genommen hatte, während andere Autoren über Intoxikationen mit Haarfärbemittel und Anilinaufnahme im Rahmen von Drogenkonsum berichten (BIRMINGHAM et al., 2011; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2012; RYOO et al., 2014). Weitere in Methämoglobinbildung involvierte Industriestoffe sind Berichten zu Folge Nitrobenzen und Resorcinol (BULUT et al., 2006; GUPTA et al., 2012).

Im Rahmen von Hämodialysen kam es ebenfalls zu mehreren Fällen von Methämoglobinämie: durch Desinfektion mit Wasserstoffperoxid oder Chloramin und anschließende unzureichende Spülung der Einheit kam es zu einer Kontamination des Dialysates. Die berichteten Methämoglobinkonzentrationen lagen zwischen 3,1 und 11,0 % (DE TORRES et al., 2002; DAVIDOVITS et al., 2003).

Bei Bränden in geschlossenen Räumen oder bei der Verbrennung von Treibstoffen in Fahrzeugmotoren entstehen unter anderem Stickstoffoxide, welche ebenfalls zu Methämoglobinbildung führen können (LANEY & HOFFMAN, 1992; SUYAMA et al., 2005; VEVELSTAD & MORILD, 2009; GROSSENBACHER et al., 2012).

Weitere Publikationen berichten über Methämoglobinämie nach oraler Aufnahme von Bleichmittel und nach therapeutischer Verabreichung von Dimethylaminophenol (DMAP) als Antidot für eine Zyanidvergiftung (KERGER et al., 2005; MIZUTANI & HOJO, 2012; LEE et al., 2013).

2.1.2.4.2 Medikamente als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen

Zu den Medikamenten, die am häufigsten mit Methämoglobinämien in Verbindung gebracht werden, gehören Lokalanästhetika. Diese treten vor allem bei Anwendung von Prilocain und Benzocain auf. Aber auch Lidocain, Ropivacain oder Propitocain können zu Methämoglobinbildung führen, wobei lokale Infiltration oder topische Anwendung als Spray oder Gel ebenso ursächlich sein können wie intravenöse Injektionen (VASTERS et al., 2006; CHUNG et al., 2010; DOKO et al., 2010; ARSLAN et al., 2012; WEINGARTEN et al., 2012;

LARSON et al., 2013; YANARAL et al., 2013). In einer Metaanalyse von 242 Fällen Lokalanästhetika-assoziiierter Methämoglobinämie in den Jahren 1949 bis 2007 kam GUAY (2009) zu der Erkenntnis, dass zwanzigprozentiges Benzocainspray durch einen einzigen Sprühstoß zu Methämoglobinämien von 29,1 bis 40,0 % führen kann, wobei der methämoglobinbildende Mechanismus nicht genau bekannt ist (GUAY, 2009). Bei Prilocain liegt die Ursache in der hepatischen Umwandlung der Muttersubstanz in den Metaboliten Ortho-Toluidin, welcher die Cytochrom-b-5-Reduktase inhibiert (VASTERS et al., 2006; LARSON et al., 2013). Die meisten Fälle von Lokalanästhetika-induzierten Methämoglobinämien treten bei Säuglingen unter sechs Monaten auf (GUAY, 2009).

Auch Antibiotika, insbesondere Sulfonamide, wurden wiederholt für die Bildung von Methämoglobin verantwortlich gemacht (CHAN et al., 2007; FULLER, 2009; KATH et al., 2011; KOHL et al., 2012; KAWASUMI et al., 2013). Ciprofloxacin schien in einem Fall zu Methämoglobinämie geführt zu haben (CHAN et al., 2013). Bei einem 37-jährigen Patienten führte die Gabe eines β -Lactam-Antibiotikums in Kombination mit einem β -Lactamase-Inhibitor zu erhöhten Methämoglobinkonzentrationen (DEVLIN & MORGAN, 2012).

Chemotherapeutika, die zur Behandlung von neoplastischen Erkrankungen verwendet werden, weisen ebenfalls starke oxidative Eigenschaften auf. Cisplatin- und Cyclophosphamid-Chemotherapie führten bei einer Frau mit Mammakarzinom zu einer Methämoglobinämie von 10,7 %, während Ifosfamid und Flutamid bei zwei weiteren Patienten Methämoglobinkonzentrationen von 49,8 und 4,5 % verursachten (KHAN et al., 1997; HADJILIADIS & GOVERT, 2000; SHEHADEH et al., 2003).

Weitere Medikamente, die als Methämoglobinbildner gelten, sind Rasburicase, eine rekombinante Form der Uratoxidase, die zur Prophylaxe einer Hyperurikämie im Rahmen des Tumorlysesyndroms verwendet wird, und Dapson, welches zur Behandlung von Lepra, speziellen Hauterkrankungen und zur Prophylaxe einer Pneumocystis-carinii Infektion verwendet wird (ASH-BERNAL et al., 2004; OLDFIELD & PERRY, 2006; NESSIM & LIPMAN, 2010; BAUTERS et al., 2013; BURKE et al., 2013).

Weitere Berichte bringen das Antikonvulsivum Valproat bei zehnfacher

Überdosierung und das Antiphlogistikum Phenazopyridin mit Methämoglobinämie in Verbindung (LYNCH & TOBIAS, 1998; SHATILA & CLARK, 2013). KHEMIRI und Kollegen (2010) beschrieben einen Fall, bei dem ein Junge nach Aufnahme von 7,5 mg/kg Ibuprofen eine Methämoglobinämie von 27,2 % entwickelte (KHEMIRI et al., 2010). Der ursächliche Zusammenhang hierfür wird allerdings von anderen Autoren angezweifelt (DARRACQ & MATTEUCCI, 2013).

Insbesondere die zeitgleiche Verabreichung mehrerer prädisponierender Medikamente kann zu Methämoglobinämien führen, wie es in zahlreichen Fallberichten dokumentiert ist (EMRAN et al., 2004; WOLAK et al., 2005; ORR & ORR, 2011; WHITED & COHEN, 2012).

2.1.2.4.3 Krankheiten als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Menschen

Es gibt viele Zustände des Organismus, in denen Erythrozyten vermehrt endogen gebildeten Oxidantien ausgesetzt sind. Dazu gehören unter anderem Entzündungen, Diabetes mellitus oder neoplastische Erkrankungen (HARVEY, 2006). Dass (oxidative) Stresszustände auch zu Erhöhungen der Methämoglobinkonzentrationen führen können, belegen mehrere Untersuchungen. Beispielsweise wiesen OHASHI und Kollegen (1998) bei Patienten mit Sepsis bzw. septischem Schock im Vergleich zu nicht septischen Intensivpatienten erhöhte Methämoglobinkonzentrationen nach, die sie auf das bei septischen Zuständen vermehrt freigesetzte Stickstoffmonoxid zurückführten (OHASHI et al., 1998).

Bei Kindern wurde mehrfach beschrieben, dass sie im Rahmen von schweren Brechdurchfällen Methämoglobinämien entwickeln können. Bei Kindern ist die Aktivität der Cytochrom-b-5-Reduktase vermindert, fetales Hämoglobin ist anfälliger für oxidative Schäden und der intestinale pH-Wert von Säuglingen begünstigt das Wachstum von gram-negativen Bakterien (z.B. *Escherichia coli* oder *Campylobacter spp.*), welche Nitrite produzieren. Allerdings gibt es auch Berichte über Methämoglobinämien infolge Diarrhoe ohne bakterielle Beteiligung, z.B. bei Milchproteinunverträglichkeiten (WRIGHT et al., 1999; ANAND & APPACHI, 2006). Insbesondere für Kinder unter sechs Monaten, bei denen die Durchfallerkrankung mit Dehydratation, Azidose und/oder Sepsis

einhergeht, ist das Risiko für eine Methämoglobinämie hoch (WRIGHT et al., 1999; ASH-BERNAL et al., 2004; RISHI & CHAUDHRY, 2011). In einer Studie von POLLACK und POLLACK (1994) stellte sich heraus, dass zwei von drei Kindern unter sechs Monaten mit Durchfall (Dauer > 24 Stunden) Methämoglobinkonzentrationen über 1,5 % aufwiesen, und dabei jedes dritte Kind mit Zyanose vorgestellt wurde (POLLACK & POLLACK, 1994).

Chronische kalzifizierende Pankreatitis führte zu signifikant höheren Methämoglobinkonzentrationen als chronische Pankreatitis ohne Kalzifizierung (im Mittel 15,1 % vs. 3,9 %). In beiden Fällen lagen die Konzentrationen höher als bei gesunden Kontrollpersonen (im Mittel 1,4 %) (ARUMUGAM et al., 2011).

LEVINE und Kollegen (2013) berichten über eine Cytochrom-b-5-defiziente Person, die infolge einer Stichwunde in die Brust eine Methämoglobinämie von 19,1 % entwickelte. Da der Patient keine prädisponierenden Medikamente bekommen hatte, die die Methämoglobinämie begünstigt haben könnten, nahmen die Autoren den Gendefekt in Kombination mit dem oxidativen Stress durch die Blutung als Ursache an (LEVINE et al., 2013).

2.1.2.4.4 Giftstoffe als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund

Bei Hunden kann die Aufnahme von Pflanzen aus dem Genus *Allium spp.* (dazu gehören u.a. Zwiebeln, Knoblauch, Lauch, Schnittlauch, Schalotten und Frühlingszwiebel) zu Heinzkörperbildung, Hämolyse und/oder Methämoglobinämie führen. Als verantwortliche chemische Stoffe gelten dabei schwefelhaltige, lipidlösliche Verbindungen wie Allizin, Di-Propyl-Disulfid, Allyl-Propylsulfid oder Natrium-Propylthiosulfat (YAMATO et al., 2003; SALGADO et al., 2011). Eine Dosis von 15 – 30 g Zwiebeln/kg Körpergewicht kann zu klinisch relevanten hämatologischen Veränderungen führen, während ein geringfügiger, aber statistisch signifikanter Anstieg der Methämoglobinkonzentration bereits ab einer Dosis von 5,5 g Zwiebeln/kg Körpergewicht nachzuweisen war (HARVEY & RACKEAR, 1985; YAMOTO & MAEDE, 1992; SALGADO et al., 2011).

Die einmalige Aufnahme von 60 g Knoblauch führte bei einem erwachsenen Schnauzer zu einer Methämoglobinämie von 8,7 %, während in einem Experiment eine über sieben Tage durchgeführte, tägliche orale Verabreichung von 5 g Knoblauch/kg Körpergewicht zwar zu Hämolyse, aber nicht zu einer

signifikanten Erhöhung der Methämoglobinkonzentration führte (LEE et al., 2000; KANG & PARK, 2010).

ZAKS und Kollegen (2005) berichten von einem Hund, der von einem Stinktier angesprüht wurde und einen Tag später Apathie, Meläna, braune Schleimhäute, Pigmenturie und Tachykardie entwickelte. Die eingeleiteten Blutuntersuchungen zeigten Heinzkörperbildung, erhöhte Leberenzymaktivitäten, Hyperbilirubinämie, Azotämie und Hypoglykämie, sowie Schleimhautverfärbungen, die auf eine Methämoglobinämie hinwiesen. Als Ursache wurden Thiolverbindungen im Stinktierdrüsensekret vermutet (ZAKS et al., 2005).

In einem Experiment führte die orale Verabreichung von Anilin an Beagles zu einer Methämoglobinämie von durchschnittlich 26,4 % (PAULUHN, 2002). In einem weiteren Versuch konnte ein dosis- und zeitabhängiger Zusammenhang zwischen Anilindampfexposition und Methämoglobinämie bei Beagles hergestellt werden (PAULUHN, 2005).

Japanische Hunderassen (Akita Inu, Shiba Inu) scheinen aufgrund ihres hereditär hohen intraerythrozytären Glutathion- und Kaliumgehaltes besonders empfänglich für oxidative Schäden sein (YAMOTO & MAEDE, 1992; ZAKS et al., 2005; MEANS, 2013).

2.1.2.4.5 Medikamente als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund

Ähnlich wie beim Menschen sind auch beim Hund mehrere Medikamente bekannt, welche eine Methämoglobinämie verursachen können. Ein solches Beispiel stellt die Paracetamolvergiftung dar, wobei laut einer retrospektiven Studie lediglich 1,6 % aller Hunde (n = 814) mit Paracetamolvergiftung eine Methämoglobinämie aufwiesen (HAWKINS & SUTTON, 2009, abstract). SCHLESINGER (1995) berichtet von einem dreijährigen Minipudel, der zwischen 460 und 540 mg/kg Paracetamol aufgenommen hatte und daraufhin Vomitus, Apathie, Tachykardie, Polypnoe, Hypothermie, braun verfärbte Schleimhäute, verzögerte kapilläre Rückfüllungszeit, Gesichtsödem, Ikterus und folglich Anämie zeigte (SCHLESINGER, 1995). SCHULZ und Kollegen (2005) berichten von einem fünfjährigen Rüden, der nach Paracetamolintoxikation Vomitus, Diarrhoe, Apathie, Zyanose und Chemosis zeigte (SCHULZ et al., 2005). In beiden Studien lag keine Methämoglobinmessung vor.

BATCHELOR und Kollegen (1992) konnten in einem *in-vitro*-Experiment nachweisen, dass bei Inkubation von caninem Hämolysat mit Cephalosporinen eine dosisabhängige Erhöhung der Methämoglobinkonzentration erfolgte (BATCHELOR et al., 1992). LEVINE und Kollegen (1997) zeigten in einem Experiment, dass die tägliche Gabe von 2 – 3 mg/kg Körpergewicht eines Aminoquinolones für 13 Wochen zu einer signifikanten Erhöhung der Methämoglobinkonzentrationen bei gesunden Beagles führte (LEVINE et al., 1997).

KERL und Kollegen (2007) wiesen nach Infusion von bovinem, polymerisiertem, zellfreiem Hämoglobin (*hemoglobin-based oxygen carrier*, HBOC) eine geringfügige, aber statistisch signifikante Erhöhung der Methämoglobinkonzentration bei sechs gesunden Hunden nach. Die Autoren erklären sich den Anstieg dadurch, dass das extraerythrozytäre, vom HBOC stammende, Methämoglobin nicht reduziert werden kann, da die dafür notwendigen Enzyme nur innerhalb der Erythrozyten vorkommen (KERL et al., 2007).

HARVEY und Kollegen (1979) beschrieben drei Hunde, die jeweils nach Kontakt mit Benzocain (Salbe oder Spray auf die nicht intakte Haut) eine Methämoglobinämie entwickelten. Die Konzentrationen wurden nur bei zwei Hunden gemessen und lagen bei 50,7 bzw. 30,0 % (HARVEY et al., 1979).

Hydroxycarbamid (Hydroxyurea) kann beim Hund zur Therapie von Mastozytomen, Leukämie und Polyzythaemia vera eingesetzt werden (BATES & CAMPBELL, 2008). Mehrere Fälle beschrieben mitunter hochgradige Methämoglobinämien bei Hunden nach oraler Aufnahme dieses Arzneimittels in supratherapeutischen Dosen (BATES & CAMPBELL, 2008; WRAY, 2008).

2.1.2.4.6 Krankheiten als Ursache erworbener Methämoglobinämie beim Hund

Neben toxischen Auslösern gibt es infektiöse Ursachen für Methämoglobinämie beim Hund. MURASE und Kollegen (1996) infizierten vier Hunde künstlich mit *Babesia gibsoni*. Sechs Tage *post infectionem* war die Methämoglobinkonzentration signifikant, wenn auch nur geringfügig, höher als bei drei Kontrollhunden. Die Höhe der Methämoglobinkonzentration korrelierte mit der Konzentration an parasitenhaltigen Erythrozyten im Blut (MURASE et al.,

1996). MORITA und Kollegen (1996) stellten in einem ähnlichen Experiment zusätzlich fest, dass der Anstieg der Methämoglobinkonzentration bei nicht splenektomierten Hunden deutlich größer war als bei splenektomierten Hunden (MORITA et al., 1996).

2.1.2.4.7 Giftstoffe als erworbene Ursachen für Methämoglobinämie bei der Katze

Schon seit der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurde die Katze aufgrund ihrer hohen Empfänglichkeit gegenüber Oxidantien als Modell für Methämoglobinbildung herangezogen (SAKURAI, 1925; VON ISSEKUTZ, 1939; SPICER et al., 1948). Katzen sind für oxidative Schäden empfindlicher als andere Spezies, da sie acht freie Sulfhydrylgruppen pro Hämoglobinmolekül aufweisen, während es beim Hund vier und beim Menschen zwei sind, und felines Hämoglobin außerdem leicht von der Tetramerform in die Dimerform übergeht (CHRISTOPHER et al., 1990; ROBERTSON et al., 1998; HOLAHAN et al., 2010).

Wie auch beim Hund kann die Aufnahme von Zwiebeln bei Katzen zu einem Anstieg der Methämoglobinkonzentration führen, wobei eine Dosis ab 5 g Zwiebeln/kg Körpergewicht zu klinischen Symptomen wie Apathie, Tachykardie, Zyanose, und hämatologischen Veränderungen wie hämolytischer Anämie und einer Methämoglobinämie von bis zu 32,0 % führte (FIGHERA et al., 2002; SALGADO et al., 2011). ROBERTSON und Kollegen wiesen nach, dass die Verfütterung von zwiebelhaltiger Kleinkindnahrung an Katzen zu einer milden, aber statistisch signifikanten Erhöhung der Methämoglobinkonzentrationen auf etwa 1,2 % führte (ROBERTSON et al., 1998).

WEISS und Kollegen (1990) fanden einen Zusammenhang zwischen der Art der Fütterung von Katzen und ihrer Empfindlichkeit gegenüber Methämoglobinbildnern. Wurden Katzen mit propylenglycolhaltigem (Feucht-) Futter gefüttert, so zeigten die Tiere einen deutlicheren Anstieg der Methämoglobinkonzentrationen nach Gabe von Paracetamol als jene Katzen, die mit propylenglycolfreiem (Trocken-) Futter gefüttert wurden (WEISS et al., 1990).

2.1.2.4.8 Medikamente als erworbene Ursachen für Methämoglobinämie bei der Katze

Es existieren nur wenige klinische Fallberichte und Studien über Paracetamol-induzierte Methämoglobinämien bei der Katze. FINCO und Kollegen (1975) beschreiben zwei adulte Burmesen, die nach Gabe von je drei Tabletten à 325 mg Paracetamol lethargisch und blass-zyanotisch wurden und ein Gesichtsoedem entwickelten. Die Diagnose Methämoglobinämie wurde anhand der klinischen Präsentation gestellt (FINCO et al., 1975). In einer retrospektiven Studie berichten HAWKINS und SUTTON (2009) über 42 von 133 (31,6 %) Katzen, die nach Paracetamolvergiftung Anzeichen einer Methämoglobinämie entwickelten (HAWKINS & SUTTON, 2009).

Im Gegensatz zu den wenigen klinischen dokumentierten Fällen sind in der Literatur zahlreiche experimentelle Studien zu Methämoglobinbildung bei der Katze zu finden. Nach einmaliger oraler Gabe von 150 mg/kg Paracetamol kam es zu einem Anstieg der Methämoglobinkonzentration von 0,205 g/l auf 0,76 g/l (AVIZEH et al., 2010). Nach einmaliger Gabe von 90 mg/kg Paracetamol stiegen die Methämoglobinkonzentrationen von unter 1,0 % auf etwa 25,0 % bzw. auf im Mittel 44,0 % an (ALLISON et al., 2000; HILL et al., 2005). Bei einmaliger Gabe von 143 mg/kg Paracetamol stieg der Methämoglobingehalt auf bis zu 71,0 % an (GAUNT et al., 1981). Die einmalige Gabe je einer 325 mg-Tablette Paracetamol führte bei zwei Katzen mit einem Körpergewicht von etwa 3 kg zu Methämoglobinkonzentrationen von 66,0 bzw. 70,0 %. Die auf das Körpergewicht berechnete Dosis betrug bei diesen Tieren etwa 100 mg/kg (FINCO et al., 1975).

Auch andere Vertreter nicht-steroidaler Antiphlogistika wie Phenacetin führten in einem Experiment mit trächtigen Katzen in einer Dosierung von 50 mg/kg zu einer Methämoglobinämie. Interessanterweise konnten bei den Feten der trächtigen Versuchstiere trotz nachgewiesener transplazentarer Übertragung von Phenacetin keine erhöhten Methämoglobinkonzentrationen festgestellt werden (MÜLLER-OERLINGHAUSEN & BAETHKE, 1966). In einem weiteren Experiment zeigten die Autoren gleichzeitig, dass der Abfall von einmal gebildetem Methämoglobin bei jüngeren Tieren (zwei Tage) schneller vor sich geht als bei älteren (16 Wochen) (MÜLLER-OERLINGHAUSEN & BAETHKE, 1966). Das im nordamerikanischen Raum weit verbreitete Urogenital-

Analgetikum Phenazopyridin führte bei Katzen in einer Dosierung von 100 mg Phenazopyridin dreimal täglich für drei Tage zu Methämoglobinhöchstwerten von 47,5 % (HARVEY & KORNICK, 1976). Bei längerer, aber niedrigerer Dosierung (10 mg/kg zweimal täglich für 2 Wochen bzw. 10 mg/kg/Tag für 4 Wochen) lagen die Höchstwerte bei 9,8 bzw. 5,3 % (HARVEY & KORNICK, 1976).

Bei der Katze gibt es wie beim Menschen Berichte zu Lokalanästhetika-induzierter Methämoglobinämie. KRAKE und Kollegen (1985) untersuchten die Wirkung eines benzocain-, tetracain- und butambenhaltigen Spraygemisches bei sieben Katzen. Dabei wurde ein Sprühstoß des Gemisches entsprechend etwa 8 mg Benzocain in den Rachenraum appliziert. Die maximal gemessenen Methämoglobinkonzentrationen lagen bei 1,9 bis 29,0 %. Zwei der Tiere mit Werten im oberen Bereich (23,8 bzw. 29,5 %) zeigten Symptome wie Zyanose und Polypnoe. Bei den fünf Katzen, denen stattdessen ein Lidocainspray (entsprechend etwa 10 mg Lidocain) verabreicht wurde, konnte weder Methämoglobin nachgewiesen werden noch traten bei ihnen Symptome auf (KRAKE et al., 1985). Ebenso konnte bei zwei isolierten Studien an gesunden und kranken Katzen keine Methämoglobinämie nach einstündiger Einwirkung eines für die Oberflächenanästhesie verwendeten Lidocain-Prilocain-Gemisches auf intakter Haut nachgewiesen werden (GIBBON et al., 2003; WAGNER et al., 2006).

2.1.3 Therapie der Methämoglobinämie

In der Humanmedizin gilt Methylenblau als Therapie der Wahl bei Methämoglobinämie (ZIJLSTRA et al., 1996; WRIGHT et al., 1999; BRADBERRY et al., 2001; COLEMAN & TAYLOR, 2003; ASH-BERNAL et al., 2004; HAYMOND et al., 2005; KHAN et al., 2006; GUAY, 2009; HUNTER et al., 2011; CHAN et al., 2013; LEE et al., 2013). Die Wirkung dieses Stoffes kommt dadurch zustande, dass das verabreichte Methylenblau von der NADPH-Methämoglobinreduktase zu Leukomethylenblau reduziert wird. Leukomethylenblau gibt in weiterer Folge auf nicht-enzymatische Weise ein Elektron an Methämoglobin ab. Dadurch wird Methämoglobin wieder zu Hämoglobin und Leukomethylenblau wieder zu Methylenblau umgewandelt (BRADBERRY et al., 2001; UMBREIT, 2007). Einen alternativen Therapieansatz stellt N-Acetylcystein (NAC) dar, welches aufgrund seiner Cysteingruppe in der Lage sein soll, die intrazellulären Glutathionspeicher wieder

aufzufüllen bzw. die reduzierende Funktion von Glutathion zu übernehmen (WRIGHT et al., 1996). Allerdings zeigen mehrere Studien auf, dass NAC im Vergleich zu Methylenblau in der Therapie der Methämoglobinämie beim Menschen unterlegen oder gänzlich unwirksam ist (WRIGHT et al., 1996; DÖTSCH et al., 2000; TANEN et al., 2000; COLEMAN & TAYLOR, 2003).

Aufgrund seiner potenziell hämolytisch wirkenden Eigenschaften wird Methylenblau in der Tiermedizin weitaus seltener verwendet als beim Menschen (HARVEY & KEITT, 1983). Dennoch konnten einige Autoren diesen Wirkstoff erfolgreich und sicher beim Tier anwenden. Beispielsweise erzielten LETCHWORTH und Kollegen (1997) bei einem 18 Monate alten Barsoi mit kongenitaler Methämoglobinämie durch zweimal tägliche orale Gabe eine Reduktion der Methämoglobinkonzentration von 35,0 auf 8,0 % innerhalb von zwei Tagen (LETCHWORTH et al., 1977). Auch HARVEY und Kollegen (1991) wendeten Methylenblau (1 mg/kg i. v.) erfolgreich zur vorübergehenden Reduktion von Methämoglobin bei Hunden mit Enzymdefizienz an. Anämien und nennenswerte Heinzkörperbildung entstanden dabei laut Aussage der Autoren nicht (HARVEY et al., 1991). RUMBEIHA und OEHME (1992) demonstrierten, dass Methylenblau auch bei Katzen sicher angewendet werden kann. Nach intravenöser Injektion von Natriumnitrit (1,5 mg/kg) zeigten die Versuchskatzen maximale Methämoglobinkonzentrationen zwischen 40,0 und 50,0 %. Zwar waren nach Methylenblauinjektion die Heinzkörperzahlen zum Teil erhöht, jedoch wurde bei keiner Katze in diesem Experiment eine Anämie oder ein Hinweis auf Hämolyse festgestellt. Die Effektivität von Methylenblau konnte in dieser Studie allerdings nicht belegt werden (RUMBEIHA & OEHME, 1992). HARVEY und KEITT (1983) untersuchten den Effekt von Methylenblau (2 mg/kg i. v.) bei Katzen nach experimenteller Anilinintoxikation. Methylenblaugabe konnte die Methämoglobinkonzentrationen von über 50,0 % innerhalb von zwei Stunden auf etwa 10,0 % senken. Die Injektion von Methylenblau ohne vorherige Gabe von Anilin hingegen führte zu einer Erhöhung der Methämoglobinkonzentration von 0,5 auf 1,4 % (HARVEY & KEITT, 1983).

Bei Paracetamol-induzierter Methämoglobinämie stellt NAC in der Veterinärmedizin das am häufigsten angewendete Therapeutikum dar; es wird in diesem Zusammenhang allerdings insbesondere aufgrund seiner generell reduzierenden Eigenschaften angewendet (SCHULZ et al., 2005). In einer

prospektiven Studie verglichen RUMBEIHA und Kollegen (1995) unterschiedliche Therapeutika hinsichtlich ihrer Effektivität in der Reduktion von Methämoglobin. Dabei wurden 30 Katzen nach einem bestimmten Protokoll behandelt (Negativkontrolle erhielt kein Paracetamol, Positivkontrolle erhielt nur Paracetamol, Gruppen 3 – 5 erhielten jeweils Paracetamol und zusätzlich entweder N-Acetylcystein, Methylenblau, oder beides in Kombination). Jene Tiere, die als Antidot nur N-Acetylcystein erhielten, zeigten mit 50 % die größte Verringerung der Halbwertszeit von Methämoglobin, während diese in der Methylenblau-behandelten Gruppe um beinahe 70 % länger war als in der unbehandelten Gruppe (RUMBEIHA et al., 1995).

2.2 Carboxyhämoglobin

Bei Carboxyhämoglobin (COHb) handelt es sich um kovalent an Hämoglobin gebundenes Kohlenmonoxid (CO) (BRUNELLE et al., 1996). Kohlenmonoxid ist ein farb-, geruch- und geschmackloses Gas, das in der Atmosphäre in einer Konzentration von unter 0,001 % vorliegt und bei der unvollständigen Oxidation von kohlenstoffhaltigen Verbindungen, d.h. bei Verbrennung unter Sauerstoffmangel, entsteht. Die Affinität von CO für das zweiwertige Eisen des Hämoglobins ist etwa 220mal so hoch wie die Affinität von Sauerstoff zu Hämoglobin (BRUNELLE et al., 1996; ZIJLSTRA et al., 1996; WIDDOP, 2002; RAHILLY & MANDELL, 2009; PLANZ et al., 2010). Ähnlich wie bei Methämoglobin führt die Bindung eines CO-Moleküls an eine Hämoglobinuntereinheit dazu, dass die verbliebenen Untereinheiten eine erhöhte Sauerstoffaffinität entwickeln. Dadurch verschiebt sich die Sauerstoffdissoziationskurve nach links (ZIJLSTRA et al., 1996; WIDDOP, 2002).

2.2.1 Carboxyhämoglobin im gesunden Organismus

Kohlenmonoxid wird nicht nur bei Verbrennungsvorgängen, sondern auch bei körpereigenen Prozessen freigesetzt: durch oxidativen Stress, Hypoxie, Schwermetalle, Häm und Hämderivate sowie Zytokine wird das Enzym Hämoxygenase 1 (HO-1; auch als Hitzeschockprotein 32 bezeichnet) vermehrt exprimiert. Dieses Enzym spaltet Hämoleküle in Eisen, Biliverdin IXa und Kohlenmonoxid (WESTPHAL et al., 2003; OWENS, 2010; FAZEKAS et al., 2012). Kohlenmonoxid ist im Körper für Vasodilatation, Angiogenese und die

Modulation von Entzündungsreaktionen verantwortlich (FAZEKAS et al., 2012).

Als physiologische Obergrenze für die Carboxyhämoglobinkonzentrationen empfohlen MARSHALL und Kollegen (1995) Konzentrationen $\leq 3,0 \%$ bei Nichtraucher und $\leq 10,0 \%$ bei Rauchern (MARSHALL et al., 1995).

Wie für Methämoglobin, gibt es auch für Carboxyhämoglobinmessungen nur wenig Literatur in der Veterinärmedizin. Die Angaben für COHb-Konzentrationen bei gesunden Hunden bewegen sich im Rahmen von 0,1 bis 6,1 % des Gesamthämoglobins bzw. 1,4 g/dl Absolutkonzentration (TAYLOR et al., 1991; HOWDIESHELL et al., 1992; CLERBAUX et al., 1993; TAYLOR et al., 1993; MATTHEWS et al., 2003; SCOTT et al., 2005; KULES et al., 2011; ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011; ASHBAUGH et al., 2012; FRAGIO et al., 2014). Für Katzen gibt es bis dato lediglich zwei Publikationen, die Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei gesunden Katzen angeben. Diese betrugen 1,3 g/dl bzw. $8,9 \pm 2,3 \%$ (MATTHEWS et al., 2003; HERRMANN & HASKINS, 2005).

2.2.2 Carboxyhämoglobinämie

Carboxyhämoglobinämie liegt vor, wenn die Carboxyhämoglobinkonzentration im Blut über den bei gesunden Individuen als normal akzeptierten Werten liegt. Ähnlich wie bei Methämoglobin kommt es zu einer verminderten Sauerstofftransportkapazität und durch die Linksverschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve zu einer erhöhten Sauerstoffaffinität und somit zu einer verminderten Sauerstoffversorgung peripherer Gewebe (ZIJLSTRA et al., 1996; WIDDOP, 2002). Je nach Quelle des Kohlenmonoxids kann man endogen und exogen verursachte Carboxyhämoglobinämien unterscheiden.

2.2.2.1 Carboxyhämoglobinämie infolge endogener Kohlenmonoxidproduktion beim Menschen

Beim Menschen sind einige Erkrankungen und Zustände bekannt, die mit erhöhter endogener Produktion von Kohlenmonoxid einhergehen. Dazu gehören unter anderem Anämien, Thalassämien, Hämatome, Sepsis, entzündliche Erkrankungen wie Peritonitis, Lebererkrankungen, Erkrankungen der oberen Atemwege und der Lunge, dialysepflichtige Nierenerkrankungen und Herzerkrankungen (OWENS, 2010; TAKAKI et al., 2010).

Für einige dieser Erkrankungen ist auch eine daraus folgende Erhöhung der Carboxyhämoglobinkonzentration dokumentiert, zum Beispiel für Erkrankungen und Zustände, bei denen vermehrt Hämabbauprodukte anfallen. Beispielsweise waren die Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei Kindern mit Sichelzellkrankheit signifikant höher als bei Kindern, die nicht an dieser Erkrankung litten. Des Weiteren waren die Konzentrationen bei Kindern mit schwerer Anämie (Hämoglobin ≤ 5 g/dl) oder Ikterus signifikant, wenn auch geringfügig, höher als bei Kindern ohne schwere Anämie oder Ikterus (CUNNINGTON et al., 2004). Bei schwer an Malaria erkrankten Erwachsenen waren die COHb-Konzentrationen (Mittelwert 10,0 %) ebenfalls signifikant höher als bei mäßig schwer erkrankten (Mittelwert 7,0 %) Personen; beide Gruppen zeigten signifikant höhere Konzentrationen als gesunde Personen (Mittelwert 3,6 %) (YEO et al., 2013). Weitere dokumentierte Fälle von Hämolyse-induzierter Erhöhung der Carboxyhämoglobinkonzentration waren die Folge von Medikamenten-induzierten Reaktionen, G6PD-Defizienz und einer Immunreaktion nach Organtransplantation (FUNK & CLAY, 2007; HAMPSON, 2007; KAPLAN et al., 2008; DEVLIN & MORGAN, 2012). Ein synergistischer Effekt aus Hämolyse von Spendererythrozyten nach Transfusion, Hämabbau im Hämatom und/oder CO-Kontamination der verwendeten Blutkonserven wurde bei einem Patienten mit intraabdominalem Hämatom vermutet, der insgesamt 39 Einheiten Erythrozytenkonzentrat benötigte und daraufhin einen Anstieg der COHb-Konzentrationen auf bis zu 6,4 % zeigte (ZIEMANN-GIMMEL & SCHWARTZ, 2004).

Auch Erkrankungen des Atmungsapparates werden mit erhöhter Carboxyhämoglobinbildung assoziiert. Bei Patienten mit zystischer Fibrose konnten signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als bei gesunden Nichtrauchern festgestellt werden, und Patienten mit nicht kontrolliertem Asthma bzw. mit symptomatischer allergischer Rhinitis zeigten im Durchschnitt signifikant höhere COHb-Konzentrationen als Patienten mit kontrolliertem Asthma bzw. asymptomatischer allergischer Rhinitis (KURLANDSKY et al., 2009; KURLANDSKY, 2013). Auch andere Untersucher fanden bei Personen mit Pneumonie, bronchialem Asthma und idiopathischer Lungenfibrose signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als bei gesunden Kontrollpersonen. Die COHb-Konzentrationen lagen bei diesen Untersuchungen im Bereich von 1,1

– 7,3 % (YASUDA et al., 2002; CORBACIOGLU et al., 2013).

Eine weitere Erkrankungsgruppe, die mit erhöhten Carboxyhämoglobinkonzentrationen in Verbindung gebracht wird, stellen Hepatopathien dar. DE LAS HERAS und Kollegen (2003) zeigten, dass Zirrhosepatienten im Vergleich zu gesunden Personen erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen aufwiesen, welche bei Vorhandensein einer zusätzlichen spontanen bakteriellen Peritonitis (SBP) oder Aszites jeweils noch höher waren als bei jenen Patienten, bei denen diese Komplikationen nicht auftraten (DE LAS HERAS et al., 2003). In einer anderen Untersuchung waren die COHb-Konzentrationen bei Patienten mit unterschiedlichen Lebererkrankungen signifikant höher als bei gesunden Probanden. Leberzirrhose führte dabei zu den höchsten Anstiegen (EL-DIN BESSA et al., 2012). Zirrhosepatienten mit hepatoenzepalem Syndrom zeigten ebenfalls signifikant höhere COHb-Konzentrationen als Kontrollpersonen (SUN et al., 2012). Die COHb-Konzentrationen lagen bei den hier zitierten Untersuchungen im Bereich von 1,0 – 2,3 %.

Auch bei schweren Erkrankungen wie Sepsis, SIRS oder Schock können Carboxyhämoglobinkonzentrationen erhöht sein. In mehreren Untersuchungen an Erwachsenen und Kindern waren diese signifikant höher als bei gesunden Vergleichspersonen oder Patienten, die nicht an SIRS litten. Die gemessenen Konzentrationen der betroffenen Patienten lagen dabei zwischen 1,4 und 8,0 % (MONCURE et al., 1999; SHAHIN et al., 2000; LIU et al., 2003; SCHMIDT et al., 2004; YEO et al., 2013). Auch experimentell konnte gezeigt werden, dass Endotoxämie die arteriellen COHb-Konzentrationen um 42 % erhöhen kann (DORRESTEIJN & PICKKERS, 2012). In einer weiteren Untersuchung verursachte oxidativer Stress, der infolge chirurgischer Eingriffe unter Spinal- oder Injektionsanästhesie entstand, zu einer signifikanten – wenn auch geringfügigen – Erhöhung der arteriellen Carboxyhämoglobinkonzentrationen (HAYASHI et al., 2004).

2.2.2.2 Carboxyhämoglobinämie infolge endogener Kohlenmonoxidproduktion in der Veterinärmedizin

Beim Hund sind lediglich zwei Publikationen zu finden, die sich mit Carboxyhämoglobinämie durch endogene CO-Produktion beschäftigen. Natürlich

mit *Babesia canis* infizierte Hunde hatten infolge Hämolyse signifikant höhere COHb-Konzentrationen (im Mittel 3,0 und 3,8 %) als gesunde Kontrollhunde (im Mittel 1,1 und 1,0 %) (TAYLOR et al., 1991; TAYLOR et al., 1993). Bei Kaninchen konnte zudem nachgewiesen werden, dass die Carboxyhämoglobinwerte unter lipid- und cholesterolhaltiger Fütterung steigen (ABDELHALIM, 2010).

2.2.2.3 Rauchgasvergiftung und CO-Intoxikation als Ursache für Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Menschen

Die Hauptursachen für erworbene Carboxyhämoglobinämien sind Rauchgasvergiftungen und reine Kohlenmonoxidvergiftungen. Zur Rauchgasvergiftung kommt es bei Bränden in geschlossenen Räumen oder durch das Einatmen von Autoabgasen, wobei in beiden Fällen auch andere schädliche Substanzen wie Zyanwasserstoff (HCN, Blausäure) entstehen (FITZGERALD & FLOOD, 2006; VEVELSTAD & MORILD, 2009; GRABOWSKA et al., 2012). Außerdem haben Rauchgasvergiftungen Folgen, die über die Bildung von Asphyxantien hinausgehen, wie chemische und thermische Schädigung der Atemwege (MCFARLANE, 1995; FITZGERALD & FLOOD, 2006; MARSH, 2007; PECK, 2011). Zu einer reinen Kohlenmonoxidvergiftung hingegen kommt es durch technische Defekte an Heizungen, Warmwasserboilern oder Öfen (ANNANE et al., 2001; WIDDOP, 2002). Kohlenmonoxid entsteht in beiden Fällen entweder durch die unvollständige Verbrennung (Oxidation) von Kohlenstoffverbindungen, d.h. durch Sauerstoffmangel in geschlossenen Räumen, oder durch das Einatmen entstandener Methylenchloriddämpfe, welche im Körper durch unspezifische Oxidasen unter anderem in CO umgewandelt werden (WIDDOP, 2002; PECK, 2011; BONFIGLIOLI et al., 2014). Das CENTER FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION spricht von einer Kohlenmonoxidvergiftung ab einer Carboxyhämoglobinkonzentration von > 5,0 % bei Nichtrauchern bzw. > 10,0 % bei Rauchern (CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004). Zu den Symptomen einer CO-Intoxikation – unabhängig von der Ursache – gehören Kopfschmerzen, Verwirrung, Sehstörungen, Übelkeit, Desorientierung, Schwindel, Tachykardie, Polypnoe, Krämpfe, Koma bis hin zum Tod. Diese lassen sich zum Teil durch die Bindung von CO an Hämoglobin (Carboxyhämoglobin) erklären, was zu einer

Verschiebung der Sauerstoffdissoziationskurve nach links führt. Ein zusätzlicher Effekt besteht allerdings darin, dass CO auch an andere Ferroproteine, darunter Myoglobin und Cytochrome, binden kann und so als direktes Zellgift eine Störung der Energieproduktion der Zellen bewirken oder zu Lipidperoxidation führen kann. Letzteres spielt besonders im zentralen Nervensystem eine Rolle (WIDDOP, 2002; RAHILLY & MANDELL, 2009; PECK, 2011; VAUGHN & BECKEL, 2012).

Aufgrund der vielseitigen Effekte von CO im Körper herrscht in der humanmedizinischen Literatur bei Kohlenmonoxidvergiftung keine Einigkeit bezüglich des diagnostischen und prognostischen Wertes der Carboxyhämoglobinmessung und des Zusammenhanges zwischen Blut-CO-Hb-Konzentrationen und Symptomen (WIDDOP, 2002; HAMPSON et al., 2012). KÖTHE und RADKE (2010) beschreiben beispielsweise eine Fallserie von Kohlenmonoxidvergiftung durch einen Grillofen, bei der eine Familie von vier Personen bei gleicher Expositionsdauer und sehr ähnlichen Carboxyhämoglobinkonzentrationen (15,1 – 16,8 %) sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe zeigte; bei der Person, die verstarb wurde allerdings keine *post-mortem*-Messung vorgenommen (KÖTHE & RADKE, 2010).

In anderen Fällen von CO-Intoxikationen wurden bei den Opfern Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen 10,3 und 49,0 % gemessen (GRIEB et al., 2008; SENOL et al., 2009; ROTH et al., 2011; HOL et al., 2012; HUSTON et al., 2013; ROTH et al., 2013).

2.2.2.4 Rauchen und Passivrauchen als Ursache für Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Menschen

Es gilt als allgemein anerkannt, dass sich das aktive Rauchen von Zigaretten auf die Carboxyhämoglobinkonzentration auswirkt. Diese Tatsache spiegelt sich darin wider, dass die akzeptierten Grenzwerte für "Normalwerte" an COHb für Raucher höher sind als für Nichtraucher (WIDDOP, 2002; CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION, 2004; HAMPSON et al., 2012). Dass sich auch Passivrauchen in erhöhten Carboxyhämoglobinkonzentrationen niederschlagen kann, zeigten unter anderem LYONS und Kollegen (1966). Sie untersuchten 125 Kinder im Alter von ein bis zwölf Jahren; die COHb-Konzentrationen jener

Kindern, deren Eltern rauchten, waren signifikant höher als bei jenen Kindern, deren Eltern nicht rauchten ($1,99 \pm 0,9$ g/dl vs. $0,96 \pm 0,7$ g/dl) (LYONS et al., 1996). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen TUTUNCU und Kollegen (2012), die 150 Kinder im Alter von ein bis 16 Jahren untersuchten. Es stellte sich ein signifikanter Unterschied der COHb-Konzentrationen zwischen Kindern aus einem Nichtraucherhaushalt und Kindern aus einem Raucherhaushalt heraus (in etwa 1,1 % vs. 1,3 %) (TUTUNCU et al., 2012). Neben Zigarettenrauch kann auch das Rauchen von Wasserpfeifen oder Kokain zu einer Erhöhung der Carboxyhämoglobinkonzentration bis 24,0 % führen (KALES et al., 1994; KESNER et al., 2012; LA FAUCI et al., 2012).

2.2.2.5 Andere Ursachen für exogen verursachte Carboxyhämoglobinämie beim Menschen

Es gibt auch iatrogene Ursachen für erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen. Inhalationsanästhetika können bei Kontakt mit CO₂-Absorbern – insbesondere wenn diese das stark alkalische Kalium- oder Natriumhydroxid enthalten – Kohlenmonoxid freisetzen. Durch den Kontakt der halogenierten Ether mit einer Hydroxylgruppe aus dem Absorber kommt es über Zwischenreaktionen zur Bildung von Difluormethoxygruppen, die wiederum mit Wasser zu Kohlenmonoxid und Flusssäure reagieren (COPPENS et al., 2006). Dabei entstand in einer Untersuchung umso mehr CO, je trockener und wärmer der CO₂ Absorber und je höher die Konzentration des Narkosegases war. Die stärkste CO-Produktion erfolgte durch Desfluran gefolgt von Enfluran, Isofluran und Sevofluran (FANG et al., 1995). Die in bisher dokumentierten Fällen entstandenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen lagen bei 36,0 % bzw. bei 4,4 – 8,4 % (BERRY et al., 1999; COPPENS et al., 2006). Bei Kindern im Alter von vier Monaten bis acht Jahren, die sich einer Operation unterziehen mussten, war nach einstündiger Sevofluran- oder Desfluran-Narkose ein signifikanter Anstieg der COHb-Werte auf bis zu 3,0 % zu verzeichnen. In diesem Fall konnte nicht ausgeschlossen werden, dass es sich teilweise um Rückatmung von CO aus der Ausatemungsluft und somit um Kumulation von endogenem CO handelte (LEVY et al., 2010). NASR und Koautoren (2010) zeigten, dass auch bei Verwendung von Absorbern, die kein CO produzieren, bei niedrigen Frischgasflussraten das endogen produzierte CO kumuliert, da die Abluft nicht aus dem Narkosesystem entfernt werden konnte. Die gemessenen COHb-Werte lagen auch in dieser

Untersuchung etwa zwischen 2,0 und 3,0 % (NASR et al., 2010).

Im Rahmen von laparoskopischen, Laser-assistierten Operationen kam es zu Erhöhung der Carboxyhämoglobinkonzentration mit Entwicklung von Symptomen wie Kopfschmerz oder Schwindel, während bei Verwendung eines Elektrokauters bei endoskopischen Cholezystektomien keine signifikanten Änderungen der arteriellen COHb-Konzentrationen auftraten (OTT, 1998; SORO et al., 2004).

Weitere Ursachen, die mit einem Anstieg der COHb-Konzentrationen in Verbindung gebracht wurden, sind die Verabreichung von Nitroprussid, inhalativem NO, kontaminiertem Erythrozytenkonzentrat und wöchentlichen Erythropoetininjektionen bei Dialysepatienten mit End-Stage Nierenversagen (THUNEDBORG et al., 1995; RUSCA et al., 2004; LOPEZ-HERCE et al., 2005; MCROBB et al., 2011). HERMANS und Kollegen (2008) berichten über Hämolyse infolge hoher Flussraten im Rahmen einer extrakorporalen Membranoxygenierung, die zu Carboxyhämoglobinhöchstwerten von 9,5 % führte (HERMANS et al., 2008).

2.2.2.6 Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr beim Hund

Berichte über exogen bedingte Carboxyhämoglobinämien beim Hund sind in der Literatur nur wenige vorhanden. BERENT und Kollegen (2005) berichten über vier Hunde, die unmittelbar Motorabgasen ausgesetzt waren. Die COHb-Konzentration im Serum der Hunde lag zwischen 20,0 und 26,0 %. Vierundzwanzig Stunden nach Therapiebeginn lagen die Werte bei jenen drei Hunden, die überlebten, bei 3,0 %. Alle überlebenden Tiere waren transient für mehrere Wochen taub (BERENT et al., 2005). GUILLAUMIN und HOPPER (2013) berichten über einen Beagle, der nach einem Haushaltsbrand schwere respiratorische und neurologische Symptome inklusive Krampfanfällen entwickelte. Die COHb-Konzentration bei zeitverzögerter Vorstellung in der Tierklinik lag bei 17,5 %. Nach Schätzungen der Autoren musste die initiale Konzentration bei 40,0 – 50,0 % gelegen haben (GUILLAUMIN & HOPPER, 2013). Bei 21 Hunden unterschiedlicher Rassen, die Opfer eines Zwingerbrandes wurden, lagen die COHb-Konzentrationen zum Zeitpunkt der Vorstellung im Mittel bei 24,2 % (ASHBAUGH et al., 2012). Bei zwei caninen Hausbrandopfern

wurden *post mortem* Carboxyhämoglobinkonzentrationen von 56,0 und 65,0 % berichtet (STERN et al., 2014). In einer Untersuchung von 2014 wurde bei fünf Hunden mit Rauchgasvergiftung eine mediane COHb-Konzentration von 3,4 % festgestellt (DÖRFELT, 2015, persönliche Mitteilung).

Daneben gibt es eine Reihe von Berichten über Rauchgasvergiftungen bei Hunden, bei denen jedoch keine Cooximetriemessungen vorliegen (DROBATZ et al., 1999a; JACKSON & DROBATZ, 2002; MARIANI, 2003; KENT et al., 2010).

2.2.2.7 Carboxyhämoglobinämie infolge exogener Kohlenmonoxidzufuhr bei der Katze

In der bereits erwähnten Untersuchung von BERENT und Kollegen (2005) lagen die initialen COHb-Werte zweier Katzen, welche nur indirekt den Motorgasen ausgesetzt waren (sie hielten sich in einem separaten, benachbarten Raum auf) bei 5,0 und 9,0 %. Vierundzwanzig Stunden nach Therapiebeginn lagen die COHb-Konzentrationen beider Tiere bei 1,0 %. Auch die Katzen waren transient für mehrere Wochen taub (BERENT et al., 2005). In einer Untersuchung von 2014 wurden bei fünf Katzen mit Rauchgasvergiftung mediane COHb-Konzentrationen von 8,7 % festgestellt (DÖRFELT, 2015, persönliche Mitteilung).

Daneben gibt es einen Bericht über Rauchgasvergiftung bei 22 Katzen und einen Bericht über eine vermutete CO-Intoxikation bei zwei Katzen durch eine defekte Gastherme. In beiden Fällen wurden die Carboxyhämoglobinkonzentrationen nicht gemessen (HOPKINS, 1995; DROBATZ et al., 1999b).

2.2.3 Therapie der Carboxyhämoglobinämie

Die Standardtherapie bei Carboxyhämoglobinämie besteht in der Substitution von Sauerstoff (FITZGERALD & FLOOD, 2006; GUZMAN, 2012). Dadurch wird eine Erhöhung des im Blut gelösten Sauerstoffs (arterieller Sauerstoffpartialdruck, PaO₂) erzielt, wodurch die Halbwertszeit des COHb durch kompetitive Bindung des Sauerstoffs an Hämoglobin vermindert wird (RAHILLY & MANDELL, 2009). So beträgt die Halbwertszeit von Carboxyhämoglobin etwa fünf Stunden bei Raumluft, eine Stunde bei 100 % Sauerstoff und 20 – 30 Minuten bei 100 % Sauerstoff und einem Druck von 1,5 bis 3 Atmosphären absolut (JAY & MCKINDLEY, 1997; KÖTHE & RADKE, 2010; VAUGHN et al., 2012). Dieses Verfahren, welches hyperbare Sauerstofftherapie (*hyperbaric oxygen therapy*,

HBOT) genannt wird, beruht auf dem physikalischen Prinzip, dass die Konzentration von in Flüssigkeit gelöstem Gas unter erhöhtem Druck steigt (EDWARDS, 2010b). Folglich kann Sauerstoff unter Drücken über dem atmosphärischen Druck (760 mmHg) effektiver mit CO um die Hämoglobinbindungsstellen konkurrieren (RAHILLY & MANDELL, 2009). Während HBOT in der Humanmedizin häufig angewendet wird, hat sie in der klinischen Veterinärmedizin wegen des hohen apparativen und finanziellen Aufwandes derzeit keine nennenswerte Bedeutung (RAHILLY & MANDELL, 2009; SENOL et al., 2009; EDWARDS, 2010a; GUZMAN, 2012).

Zusätzlich zu Sauerstoffapplikation können Austauschtransfusionen eine signifikante Verminderung der Carboxyhämoglobinkonzentration nach CO-Intoxikation bewirken (ZENGIN et al., 2013). Für diesen Zweck können neben Blutprodukten auch HBOC-Lösungen zur Anwendung kommen (BERENT et al., 2005).

III. MATERIAL UND METHODEN

1. Material

Für die vorliegende retrospektive Untersuchung wurden die archivierten Blutgasuntersuchungen aller in der Medizinischen Kleintierklinik (MTK) im Zeitraum vom 01.10.2011 bis 30.09.2012 vorgestellten Hunde und Katzen herangezogen.

1.1 Patienten

Eingeschlossen wurden alle juvenilen und adulten Hunde und Katzen, die wegen eines tatsächlichen oder von den Besitzern wahrgenommenen gesundheitlichen Problems vorgestellt wurden. Ausgeschlossen wurden lediglich jene Blutgasuntersuchungen, bei denen eines oder mehrere der folgenden Kriterien zutraf: das vom Cooximeter gemessene Bilirubin betrug $34,2 \mu\text{mol/l}$ oder mehr, technische Fehler (keine Cooximetriemessung möglich) oder unvollständige Aufzeichnungen in den Patientenunterlagen (keine Angabe einer Diagnose in Kombination mit fehlenden Eintragungen über die Ergebnisse der klinischen Untersuchung).

Folgende Parameter wurden erhoben: Spezies, Rasse, Alter, Geschlecht, Gewicht, Diagnose, Erkrankungsdauer bei Vorstellung in der MTK, Outcome (überlebt oder nicht überlebt); Herzfrequenz, Atemfrequenz, innere Körpertemperatur, kapilläre Rückfüllungszeit, Schleimhautfarbe, Dehydratationsgrad; Totalproteinkonzentration, Laktatkonzentration, Bikarbonatkonzentration, Base Excess, Hämatokrit (gemessen mit zwei verschiedenen Verfahren), Oxyhämoglobinfraction, Carboxyhämoglobinfraction, Methämoglobinfraction, Bilirubinkonzentration, pH, $p\text{CO}_2$, $p\text{O}_2$, Anionenlücke und die Anzahl der Leukozyten und stabförmigen neutrophilen Granulozyten. Daneben wurde festgehalten, ob eine Blutung vorlag und ob der Patient eine Transfusion erhielt. Zusätzlich wurde die Anzahl der erfüllten Kriterien einer systemischen Entzündungsreaktion (Systemic inflammatory response syndrome, SIRS) protokolliert. SIRS-Kriterien dienen zur Identifizierung von Patienten, die aufgrund ihrer Erkrankung eine systemische Entzündungsreaktion entwickelt haben (BONE et al., 1992a). Die einzelnen Kriterien galten in der vorliegenden

Studie in Anlehnung an die von OTTO (2007) vorgeschlagenen Grenzen als erfüllt, wenn folgende Bedingungen zutrafen (OTTO, 2007):

- (1) Körpertemperatur $> 39,4^{\circ}\text{C}$ oder $< 37,2^{\circ}\text{C}$ bei Hund und Katze
- (2) Herzfrequenz $> 150/\text{min}$ beim Hund und $> 220/\text{min}$ oder $< 140/\text{min}$ bei der Katze
- (3) Atemfrequenz > 40 Atemzüge/min bei Hund und Katze
- (4) Leukozytenzahl $> 19000/\mu\text{l}$ oder $< 5000/\mu\text{l}$ beim Hund und $> 20000/\mu\text{l}$ oder $< 5000/\mu\text{l}$ bei der Katze

1.2 Vergleichstiere

Als Vergleichstiere dienten klinisch unauffällige Tiere, die als Blutspender oder als gesunde Kontrolltiere für andere Studien herangezogen wurden. Als gesunde Kontrollgruppe wurden jene Hunde und Katzen definiert, die anamnestisch, klinisch und labordiagnostisch unauffällig waren.

2. Methoden

Blutproben für eine Blutgasanalyse wurden an der MTK in der Regel meist venös, in selteneren Fällen auch arteriell, gewonnen und in eine präheparinisierte Spritze (Sarstedt S-Monovette Lithium-Heparin, Sarstedt AG & Co., Nümbrecht) verbracht. Die Bestimmung der Blutgasparameter und der Dyshämoglobinfractionen erfolgte umgehend mit einem klinikinternen Gerät, welches ein Blutgasanalysegerät mit einem Cooximeter vereint (Siemens RapidPoint® 405, Siemens Healthcare Diagnostics GmbH, Camberley, Vereinigtes Königreich). Die damit routinemäßig erhobenen Variablen sowie deren Erhebungsverfahren sind der Tabelle 1 zu entnehmen:

Tabelle 1: Übersicht über die vom RapidPoint® 405 erhobenen Variablen.

pH: pH-Wert; pCO_2 : Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 : Sauerstoffpartialdruck; HCO_3^- : Bikarbonationenkonzentration; BE: Basenabweichung; ctCO_2 : Gesamtkohlendioxidgehalt; Hkt: Hämatokrit; tHb: Gesamthämoglobinkonzentration; FO_2Hb : Fraktion des Oxyhämoglobin; FCOHb : Fraktion des Carboxyhämoglobin; FMetHb : Fraktion des Methämoglobin; Na^+ : Natriumionenkonzentration; K^+ : Kaliumionenkonzentration; Ca^{++} : Konzentration des ionisierten Kalzium; Cl^- : Chloridionenkonzentration; nBili: neonatale Bilirubinkonzentration; AnGap: Anionenlücke; Gluc: Glukosekonzentration

Variable	Erhebungsverfahren
pH	Messung (Potentiometrie)
pCO_2	Messung (modifizierte Potentiometrie)

Variable	Erhebungsverfahren
pO ₂	Messung (Amperometrie)
HCO ₃ ⁻	Berechnung
BE	Berechnung
ctCO ₂	Berechnung
Hkt	Messung (Konduktometrie)
tHb	Messung (Spektrophotometrie)
FO ₂ Hb	Messung (Spektrophotometrie)
FCOHb	Messung (Spektrophotometrie)
FMetHb	Messung (Spektrophotometrie)
Na ⁺ , K ⁺ , Ca ⁺⁺ , Cl ⁻	Messung (Potentiometrie)
nBili	Keine Angabe
AnGap	Berechnung
Gluc	Messung (Amperometrie)

Der Hämatokrit und die Anzahl der Leukozyten und der stabförmigen neutrophilen Granulozyten wurden mit dem Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland) ermittelt. Die Konzentration des Gesamtproteins wurde mit dem Cobas Integra 400 Plus (Roche Diagnostics GmbH, Rotkreuz, Schweiz) gemessen.

Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten anhand der Krankheitsätiologie (angeboren, degenerativ, immunologisch, infektiös/inflammatorisch, neoplastisch, toxisch, traumatisch, unbekannt, sonstiges) als auch des erkrankten Organsystems (ophthalmologische, muskuloskeletale, kardiovaskuläre, endokrinologische, gastrointestinale, hämatologische, urologische, dermatologische, hepatische, respiratorische Erkrankungen, Erkrankungen des zentralen Nervensystems (ZNS), Erkrankungen des Reproduktionstraktes, Milz-Erkrankungen, Erkrankungen des Abdomens, Erkrankungen multipler Organsysteme und Erkrankungen sonstiger Organsysteme) in Untergruppen unterteilt. Es wurden dabei jeweils nur die erkrankten Organsysteme miteinander und den Kontrollgruppen bzw. die Krankheitsätiologien miteinander und den Kontrollgruppen verglichen. Daraus folgt, dass jeder Patient zweimal in die Evaluierung der Zusammenhänge zwischen Dyshämoglobinen und Erkrankung einging.

3. Statistische Auswertung

Alle Variablen wurden mittels des D'Agostino & Pearson-Omnibus-Tests auf Normalverteilung untersucht. Normalverteilte Daten wurden mittels T-Test bzw. one-way-ANOVA mit post hoc Bonferroni-Korrektur analysiert. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test bzw. Kruskal-Wallis-Test mit post hoc Dunn's Test analysiert. Mögliche Korrelationen wurden mit dem Pearson-Korrelationstest für normalverteilte Daten bzw. dem Spearman-Test für nicht normalverteilte Daten untersucht. Als signifikant galten p-Werte < 0,05.

Die statistische Auswertung wurde mit einer kommerziellen Software (GraphPad Prism 5 for Windows, Version 5.04 GraphPad Software, Inc., La Jolla, USA) durchgeführt.

IV. ERGEBNISSE

1. Deskriptive Statistik

Insgesamt lagen 2351 Blutgasuntersuchungen von 1521 Tieren vor. Von diesen wurden 106 Messungen von 91 Tieren aus verschiedenen Gründen aus der Auswertung ausgeschlossen (siehe 1.1 und 1.2). Die Vergleichsgruppe umfasste venöse Blutgasanalysen mit Cooximetrie von 21 gesunden Hunden und 17 gesunden Katzen.

1.1 Hunde

Während des Untersuchungszeitraumes wurden bei 934 Hunden 1442 Blutgasuntersuchungen durchgeführt. Davon wurden 913 Patienten (97,7 %) mit 1393 Blutgasdaten (96,6 %) in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Neunundvierzig Blutgasanalysen (3,4 %) von 42 Hunden (4,5 %) wurden bei der statistischen Auswertung nicht berücksichtigt. Davon zeigten 13 Analysen Bilirubinkonzentrationen gleich oder größer als 34,2 $\mu\text{mol/l}$, 13 technische Fehler des Gerätes (ohne weitere Spezifikation), drei Optikfehler, achtmal konnte die Bilirubinkonzentration nicht gemessen werden, bei drei Proben waren zu viele Luftblasen im Blutröhrchen enthalten und neun Analysen mussten ausgeschlossen werden, da die Aufzeichnungen in den Krankenunterlagen weder die Ergebnisse der klinischen Untersuchung beinhalteten noch Rückschlüsse auf die Diagnose oder den Vorstellungsgrund zuließen.

Bei den in die statistische Auswertung eingeschlossenen Hunden wurde bei 701 Tieren nur eine Messung durchgeführt, bei 122 Hunden je zwei Messungen, bei 35 Hunden je drei Messungen, bei 17 Hunden je vier Messungen, bei 15 Hunden je fünf Messungen, bei drei Hunden je sechs Messungen, bei sieben Hunden je sieben Messungen, bei sechs Hunden je acht Messungen, bei vier Hunden je neun Messungen, bei einem Hund 13 Messungen und bei zwei Hunden je 18 Messungen.

Bei 894 von 913 Hunden (97,9 %) war das Alter bekannt und lag zwischen einem Monat (0,08 Jahre) und 17 Jahren (Median 7 Jahre, Interquartilsabstand [IQR]: 3 – 11 Jahre). Das Gewicht von 839 Hunden (91,9 %) bewegte sich zwischen 0,7 und 70,0 kg (Median 17 kg, IQR: 8,2 – 28,9 kg). Die Dauer der Erkrankung vor

Vorstellung konnte bei 665 Patienten (72,8 %) eingegrenzt werden und rangierte von 0 – 700 Tagen (Median 2 Tage; IQR: 0 – 7 Tage).

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der ersten Blutuntersuchung lag bei 821 Tieren (89,9 %) vor und bewegte sich zwischen 30 und 280 Schlägen pro Minute (Median 108/min; IQR: 86 – 130/min). Die Atemfrequenz lag bei 731 Tieren (80,1 %) zwischen 12 und 160 Atemzügen pro Minute (Median 36/min; IQR: 25 – 160/min). Die 910 Tiere (99,7 %), bei denen die innere Körpertemperatur dokumentiert war, wiesen Werte zwischen 33,4 und 41,7 °C (Median 38,6 °C, IQR: 38,2 – 39,0 °C) auf, die kapilläre Rückfüllungszeit von 801 Hunden (87,7 %) betrug zwischen 0,5 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 Sekunden [sec]; IQR: 1,5 – 1,5 sec), der Dehydratationsgrad bei 663 Patienten (72,6 %) lag zwischen 0,0 und 11,0 % (Median 0,0 %; IQR: 0,0 – 5,0 %). Bei den 913 Hunden (100,0 %) waren 0 – 4 (Median 1; IQR: 0 – 2) SIRS Kriterien erfüllt.

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der 913 Hunde sind in Tabelle 2 zusammengetragen. Die mediane MetHb-Konzentration lag bei 0,7% (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,4 – 1,0 %] und die mediane COHb-Konzentration bei 3,1% (0,7 – 4,9 %) [IQR: 2,7 – 3,4 %].

Tabelle 2: Ergebnisse der ersten verfügbaren Blutuntersuchungen von 913 Hunden.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR - Interquartilsabstand

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	597	65,4	59,5 (23,1 – 113,4) [53,9 – 64,1]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
Lac (mmol/l)	71	7,8	3,2 (0,9 – 9,3) [2,1 – 4,0]
HCO₃⁻ (mmol/l)	909	99,6	22,0 (2,4 – 35,8) [20,5 – 23,3]
BE (mmol/l)	911	99,8	-2,6 (-31,6 – 20,8) [-4,8 – -0,4]
Hkt (BG, l/l)	913	100,0	0,48 (0,06 – 0,7) [0,42 – 0,55]
Hkt (Sys, l/l)	819	89,7	0,44 (0,07 – 0,68) [0,38 – 0,49]
tHb (mmol/l)	913	100,0	10,2 (1,3 – 14,7) [8,9 – 11,6]
OHb (%)	913	100,0	66,6 (10,6 – 96,3) [53,5 – 77,8]
MetHb (%)	913	100,0	0,7 (0,0 – 3,9) [0,4 – 1,0]
COHb (%)	913	100,0	3,1 (0,7 – 4,9) [2,7 – 3,4]
pH	911	99,8	7,361 (6,606 – 7,558) [7,332 – 7,387]
pCO₂ (mmHg)	912	99,9	41,0 (15,7 – 85,6) [37,1 – 45,6]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
pO₂ (mmHg)	909	99,6	43,0 (14,0 – 138,3) [35,5 – 52,1]
AnGap (mmol/l)	906	99,2	17,1 (-2,8 – 44,4) [14,8 – 19,4]
FiO₂ (%)	907	99,3	21 (21 – 50) [21 – 21]
WBC (10³/μl)	817	89,5	11,17 (0,14 – 85,27) [8,18 – 15,68]
Stäbe (10³/μl)	151	16,5	0,8 (0,0 – 24,0) [0,2 – 2,0]
SIRS	913	100,0	1 (0 – 4) [0 – 2]

Zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentration wurden folgende Parameter dokumentiert:

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung lag bei 799 Tieren (87,2 %) vor und bewegte sich zwischen 32 und 280 Schlägen pro Minute (Median 108/min; IQR: 84 – 130/min). Die Atemfrequenz lag bei 713 Tieren (78,1 %) zwischen 12 und 160 Atemzügen pro Minute (Median 36/min; IQR: 24 – 160/min). Die 911 Tiere (99,8 %), bei denen die innere Körpertemperatur dokumentiert war, wiesen Werte zwischen 33,4 und 41,1 °C (Median 38,6 °C; IQR: 38,2 – 39,0 °C) auf, die kapilläre Rückfüllungszeit von 778 Hunden (85,2 %) betrug zwischen 0,5 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 sec; IQR: 1,5 – 1,5 sec), der Dehydratationsgrad bei 634 Patienten (69,4 %) lag zwischen 0,0 und 10,0 % (Median 0,0 %; IQR: 0,0 – 10,0 %) und bei 913 Hunden (100,0 %) wurden zwischen 0 und 4 SIRS-Kriterien erfüllt (Median 1; IQR: 0 – 2).

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der 913 Hunde sind in Tabelle 3 zusammengetragen. Die mediane Methämoglobinkonzentration lag bei 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %].

Tabelle 3: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentration bei 913 Hunden.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR - Interquartilsabstand.

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	552	60,5	59,6 (23,1 – 113,4) [53,9 – 64,1]
Lac (mmol/l)	74	8,1	2,9 (0,9 – 9,3) [2,1 – 3,8]
HCO_3^- (mmol/l)	910	99,7	22,1 (2,4 – 35,8) [20,6 – 23,4]
BE (mmol/l)	912	99,9	-2,5 (-31,8 – 20,8) [-4,7 – -0,4]
Hkt (BG, l/l)	913	100,0	0,48 (0,06 – 0,70) [0,42 – 0,54]
Hkt (Sys, l/l)	779	85,3	0,437 (0,066 – 0,678) [0,375 – 0,490]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
tHb (mmol/l)	913	100,0	10,2 (1,3 – 14,7) [8,8 – 11,5]
OHb (%)	913	100,0	68,4 (10,6 – 97,7) [54,8 – 80,1]
MetHb (%)	913	100,0	0,8 (0,0 – 3,9) [0,5 – 1,0]
COHb (%)	913	100,0	3,0 (0,2 – 5,8) [2,6 – 3,4]
pH	912	99,9	7,363 (6,606 – 7,558) [7,334 – 7,389]
pCO₂ (mmHg)	913	100,0	40,8 (18,2 – 85,6) [36,9 – 45,5]
pO₂ (mmHg)	908	99,5	44,3 (14,0 – 277,4) [36,2 – 55,0]
AnGap (mmol/l)	905	99,1	16,9 (-2,8 – 44,4) [14,6 – 19,4]
FiO₂ (%)	904	99,0	21 (21 – 60) [21 – 21]
WBC (10³/μl)	777	85,1	11,24 (0,42 – 85,27) [8,21 – 15,89]
Stäbe (10³/μl)	136	14,9	0,75 (0,00 – 24,05) [0,20 – 2,12]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
SIRS	913	100,0	1 (0 – 4) [0 – 2]

Betrachtet man jeweils nur die höchsten jemals bei einem Patienten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen, so handelt es sich ebenfalls um 913 Untersuchungen.

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung lag bei 804 Tieren (88,1 %) vor und bewegte sich zwischen 32 und 280 Schlägen pro Minute (Median 108/min; IQR: 84 – 128/min). Die Atemfrequenz lag bei 713 Tieren (78,1 %) zwischen 12 und 160 Atemzügen pro Minute (Median 36/min; IQR: 25 – 160/min). Die 910 Tiere (99,7 %), bei denen die innere Körpertemperatur dokumentiert war, wiesen Werte zwischen 33,4 und 41,4 °C (Median 38,6 °C; IQR: 38,2 – 39,0 °C) auf, die kapilläre Rückfüllungszeit von 780 Hunden (85,4 %) betrug zwischen 0,5 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 sec; IQR: 1,5 – 1,5 sec), der Dehydratationsgrad bei 634 Patienten (69,4 %) lag zwischen 0,0 und 11,0 % (Median 0,0 %; IQR: 0,0 – 5,0 %) und bei 913 Hunden (100,0 %) waren zwischen 0 und 4 SIRS-Kriterien erfüllt (Median 1; IQR: 0 – 2).

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der 913 Hunde sind in Tabelle 4 zusammengetragen. Die mediane Carboxyhämoglobinkonzentration lag bei 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %].

Tabelle 4: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentration bei 913 Hunden.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR - Interquartilsabstand.

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	568	62,2	59,5 (25,0 – 113,4) [53,6 – 64,1]
Lac (mmol/l)	63	6,9	2,7 (0,0 – 10,4) [1,7 – 3,7]
HCO_3^- (mmol/l)	909	99,6	22,1 (2,4 – 35,8) [20,6 – 23,4]
BE (mmol/l)	911	99,8	-2,4 (-31,8 – 20,8) [-4,6 – -0,3]
Hkt (BG, l/l)	913	100,0	0,48 (0,07 – 0,70) [0,41 – 0,54]
Hkt (Sys, l/l)	787	86,2	0,437 (0,066 – 0,620) [0,378 – 0,487]
tHb (mmol/l)	913	100,0	10,1 (1,5 – 14,7) [8,7 – 11-5]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
OHb (%)	913	100,0	65,6 (10,6 – 95,8) [52,7 – 75,9]
MetHb (%)	913	100,0	0,7 (0,0 – 3,8) [0,4 – 0,9]
COHb (%)	913	100,0	3,1 (0,7 – 6,7) [2,7 – 3,5]
pH	911	99,8	7,362 (6,606 – 7,558) [7,334 – 7,387]
pCO₂ (mmHg)	912	99,9	41,6 (21,2 – 85,6) [37,4 – 46,0]
pO₂ (mmHg)	908	99,5	42,0 (14,0 – 108,9) [34,7 – 50,5]
AnGap (mmol/l)	906	99,2	16,9 (-5,0 – 44,4) [14,3 – 19,3]
FiO₂ (%)	903	98,9	21 (21 – 30) [21 – 21]
WBC (10³/μl)	785	85,9	11,21 (0,14 – 85,27) [8,19 – 15,9]
Stäbe (10³/μl)	149	16,3	0,83 (0,00 – 24,05) [0,23 – 2,12]
SIRS	913	100,0	1 (0 – 4) [0 – 2]

1.2 Katzen

Es wurden insgesamt 909 Blutgasanalysen an 587 Katzen durchgeführt. Davon wurden 852 Cooximetriemessungen (93,7 %) von 557 Tieren (94,9 %) in die nähere Auswertung mit einbezogen.

Siebenundfünfzig Blutgasanalysen (6,3 %) von 49 Katzen (8,3 %) wurden nicht in die Auswertung eingeschlossen. Davon zeigten 20 Proben Bilirubinkonzentrationen gleich oder größer als 34,2 $\mu\text{mol/l}$, elf technische Fehler ohne weitere Spezifikation, ein Optikfehler, viermal konnte die Bilirubinkonzentration nicht ermittelt werden, bei 15 Analysen befanden sich zu viele Luftblasen in der Probe und schließlich waren die Aufzeichnungen in sechs Fällen unzureichend.

Bei 415 Katzen erfolgte je eine Messung, bei 81 Katzen je zwei Messungen, bei 28 Katzen je drei Messungen, bei zwölf Katzen je vier Messungen, bei zehn Katzen je fünf Messungen, bei je zwei Katzen sechs, sieben, bzw. acht Messungen, bei drei Katzen je neun Messungen und bei je einer Katze zehn bzw. 14 Messungen.

Berücksichtigt man nur die ersten zur Verfügung stehenden Blutgasanalysen der einzelnen Patienten, so gelangten entsprechend der Patientenzahl 557 Proben zur Untersuchung. Das Alter der Katzen war bei 516 von 557 Patienten (92,6 %) bekannt und lag zwischen zwei Monaten (0,17 Jahre) und 20 Jahren (Median 9 Jahre, IQR: 4 – 13 Jahre). Das Gewicht der Patienten lag zwischen 0,4 und 10,5 kg (Median 4,1 kg, IQR: 3,3 – 5,2 kg) und war bei 512 Tieren bekannt (91,9 %). Die Erkrankungsdauer konnte bei 431 Tieren (77,4 %) nachvollzogen werden. Diese lag bei 0 - 700 Tagen (Median 2 Tage, IQR: 0 – 7 Tage).

Die Herzfrequenz (bekannt bei 509 Tieren; 91,4 %) lag zwischen 40 und 280 Schlägen/Minute (Median 180/min, IQR: 160 – 200/min), die Atemfrequenz von 472 Tieren (84,7 %) bewegte sich zwischen 12 und 160 Atemzügen/Minute (Median 40/min, IQR: 28 – 52/min), und die innere Körpertemperatur (bekannt bei 100,0 % der Tiere) lag zwischen 32,0 und 41,2 °C (Median 38,5 °C, IQR: 37,9 – 39,0 °C). Die kapilläre Rückfüllungszeit war bei 432 Tieren (77,6 %) bekannt und lag zwischen 0,5 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 sec, IQR: 1,5 – 1,5 sec). Der Dehydratationsgrad war bei 458 Patienten (82,2 %) bekannt und lag zwischen 0,0 und 12,0 % (Median 5,0 %, IQR: 0,0 – 6,5 %) und bei 557 Katzen (100,0 %)

wurden zwischen 0 und 3 SIRS-Kriterien erfüllt (Median 1; IQR: 0 – 2).

Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen sind tabellarisch aufgelistet (Tabelle 5). Die mediane Methämoglobinkonzentration lag bei 0,5 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %] und die mediane Carboxyhämoglobinkonzentration bei 2,2 % (0,0 – 5,2 %) [IQR: 1,6 – 2,7 %].

Tabelle 5: Ergebnisse der ersten verfügbaren Blutuntersuchungen von 557 Katzen.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR - Interquartilsabstand.

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	380	68,2	71,0 (23,8 – 128,7) [63,2 – 77,2]
Lac (mmol/l)	7	1,3	3,8 (3,0 – 9,5) [3,1 – 6,6]
HCO_3^- (mmol/l)	556	99,8	19,6 (3,6 – 39,2) [17,4 – 21,2]
BE (mmol/l)	556	99,8	-5,5 (-32,9 – 19,6) [-8,5 – -3,1]
Hkt (BG, l/l)	557	100,0	0,39 (0,07 – 0,64) [0,34 – 0,44]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
Hkt (Sys, l/l)	517	92,8	0,373 (0,080 – 0,604) [0,317 – 0,421]
tHb (mmol/l)	557	100,0	8,3 (1,4 – 13,4) (7,1 – 9,4]
OHb (%)	556	99,8	54,6 (10,6 – 92,9) [40,1 – 68,5]
MetHb (%)	557	100,0	0,5 (0,0 – 4,2) [0,3 – 0,8]
COHb (%)	557	100,0	2,2 (0,0 – 5,2) [1,6 – 2,7]
pH	556	99,8	7,317 (6,652 – 7,519) [7,258 – 7,350]
pCO₂ (mmHg)	556	99,8	41,8 (18,0 – 87,6) [37,2 – 46,5]
pO₂ (mmHg)	555	99,6	43,0 (18,1 – 140,5) [34,7 – 50,8]
AnGap (mmol/l)	550	98,7	19,1 (4,2 – 49,8) [16,9 – 21,9]
FiO₂ (%)	555	99,6	21 (21 – 21) [21 – 21]
WBC (10³/μl)	517	92,8	11,06 (0,29 – 55,85) [7,55 – 15,73]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
Stäbe (10³/μl)	128	23,0	0,68 (0,00 – 34,88) [0,24 – 2,12]
SIRS	557	100,0	1 (0 – 3) [0 – 2]

Betrachtet man jeweils nur die höchsten jemals bei einem Patienten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen, so handelt es sich ebenfalls um 557 Untersuchungen.

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung lag bei 498 Tieren (89,4 %) vor und bewegte sich zwischen 80 und 280 Schlägen pro Minute (Median 180/min; IQR: 160 – 220/min). Die Atemfrequenz lag bei 460 Tieren (82,6 %) zwischen 12 und 160 Atemzügen pro Minute (Median 36/min; IQR: 28 – 48/min). Die 557 Tiere (100,0 %), bei denen die innere Körpertemperatur dokumentiert war, wiesen Werte zwischen 33,0 und 41,2 °C (Median 38,5 °C; IQR: 37,9 – 39,0 °C) auf, die kapilläre Rückfüllungszeit von 424 Katzen (76,1 %) betrug zwischen 1,0 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 sec; IQR: 1,5 – 1,5 sec), der Dehydratationsgrad bei 441 Patienten (79,1 %) lag zwischen 0,0 % und 12,0 % (Median 5,0 %; IQR: 0,0 – 6,0 %) und bei 557 Katzen (100,0 %) wurden zwischen 0 und 4 SIRS-Kriterien erfüllt (Median 1; IQR: 1 – 2). Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der 557 Katzen sind in Tabelle 6 zusammengetragen. Die mediane Methämoglobinkonzentration lag bei 0,6 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,9 %].

Tabelle 6: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentration bei 557 Katzen.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR - Interquartilsabstand.

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	346	62,1	70,2 (23,8 – 128,7) [62,7 – 77,0]
Lac (mmol/l)	5	0,9	3,4 (3,0 – 9,5) [3,0 – 6,7]
HCO_3^- (mmol/l)	556	99,8	19,8 (4,0 – 35,8) [17,6 – 21,5]
BE (mmol/l)	556	99,8	-5,3 (-32,9 – 16,2) [-8,1 – -2,9]
Hkt (BG, l/l)	557	100,0	0,39 (0,07 – 0,64) [0,32 – 0,44]
Hkt (Sys, l/l)	474	85,1	0,367 (0,080 – 0,604) [0,310 – 0,419]
tHb (mmol/l)	557	100,0	8,2 (1,4 – 13,4) [6,8 – 9,3]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
OHb (%)	556	99,8	53,7 (8,0 – 97,2) [39,0 – 68,4]
MetHb (%)	557	100,0	0,6 (0,0 – 4,2) [0,3 – 0,9]
COHb (%)	557	100,0	2,2 (0,0 – 5,2) [1,6 – 2,6]
pH	556	99,8	7,319 (6,652 – 7,562) [7,260 – 7,352]
pCO₂ (mmHg)	556	99,8	42,0 (18,0 – 87,6) [37,3 – 47,0]
pO₂ (mmHg)	555	99,6	42,3 (14,4 – 236,1) [34,4 – 50,7]
AnGap (mmol/l)	552	99,1	18,9 (1,8 – 49,8) [16,6 – 21,8]
FiO₂ (%)	553	99,3	21 (21 – 40) [21 – 21]
WBC (10³/μl)	473	84,9	11,16 (1,23 – 51,29) [7,78 – 15,70]
Stäbe (10³/μl)	120	21,5	0,70 (0,00 – 34,88) [0,23 – 2,13]
SIRS	557	100,0	1 (0 – 4) [1 – 2]

Zum Zeitpunkt der höchsten bei einem Patienten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen wurden 557 Untersuchungen ausgewertet.

Die Herzfrequenz zum Zeitpunkt der Blutuntersuchung lag bei 497 Tieren (89,2 %) vor und bewegte sich zwischen 40 und 280 Schlägen pro Minute (Median 180/min; IQR: 160 – 200/min). Die Atemfrequenz lag bei 461 Tieren (82,8 %) zwischen 12 und 160 Atemzügen pro Minute (Median 38/min; IQR: 28 – 48/min). Die 557 Tiere (100,0 %), bei denen die innere Körpertemperatur dokumentiert war, wiesen Werte zwischen 32,0 und 40,8 °C (Median 38,5 °C; IQR: 38,0 – 39,0 °C) auf, die kapilläre Rückfüllungszeit von 418 Katzen (75,0 %) betrug zwischen 1,0 und 3,5 Sekunden (Median 1,5 sec; IQR: 1,5 – 1,5 sec), der Dehydratationsgrad bei 441 Patienten (79,2 %) lag zwischen 0,0 % und 12,0 % (Median 5,0 %; IQR: 0,0 – 6,0 %) und die Anzahl der erfüllten SIRS-Kriterien lag bei 557 Katzen (100,0 %) zwischen 0 und 4 (Median 1; IQR: 1 – 2). Die Ergebnisse der Blutuntersuchungen der 557 Katzen sind in Tabelle 7 zusammengetragen. Die mediane Carboxyhämoglobinkonzentration lag bei 2,3 % (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %].

Tabelle 7: Ergebnisse der Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentration bei 557 Katzen.

TP - Totalprotein; Lac - Laktat; HCO_3^- - Bikarbonat; BE - Base excess; Hkt (BG) - Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt (Sys) - Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb - Gesamthämoglobinkonzentration; OHb - Oxyhämoglobinanteil; MetHb - Methämoglobinanteil; COHb - Carboxyhämoglobinanteil; pH - negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 - Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 - Sauerstoffpartialdruck; AnGap - Anionenlücke; FiO_2 - inspiratorische Sauerstofffraktion; WBC - Leukozytenzahl; Stäbe - Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; n - Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; SIRS - Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien; % - Prozentanteil der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min - kleinster erhobener Wert; max - höchster erhobener Wert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Median (min – max) [IQR]
TP (g/l)	349	62,7	70,2 (23,8 – 128,7) [63,0 – 77,0]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
Lac (mmol/l)	7	1,3	3,8 (3,0 – 9,5) [3,1 – 4,5]
HCO₃⁻ (mmol/l)	556	99,8	19,8 (4,0 – 39,2) [17,8 – 21,5]
BE (mmol/l)	556	99,8	-5,1 (-32,9 – 19,6) [-7,9 – -2,7]
Hkt (BG, l/l)	557	100,0	0,39 (0,07 – 0,64) [0,33 – 0,44]
Hkt (Sys, l/l)	479	86,0	0,371 (0,098 – 0,604) [0,315 – 0,419]
tHb (mmol/l)	557	100,0	8,3 (1,5 – 13,4) [7,0 – 9,3]
OHb (%)	555	99,6	52,6 (10,6 – 92,9) [39,0 – 66,1]
MetHb (%)	557	100,0	0,5 (0,0 – 3,0) [0,3 – 0,8]
COHb (%)	557	100,0	2,3 (0,0 – 5,3) [1,7 – 2,8]
pH	556	99,8	7,319 (6,652 – 7,519) [7,260 – 7,351]

	n	%	Median (min – max) [IQR]
pCO₂ (mmHg)	556	99,8	42,3 (18,0 – 87,6) [38,0 – 46,9]
pO₂ (mmHg)	555	99,6	41,5 (18,1 – 140,5) [34,3 – 49,4]
AnGap (mmol/l)	550	98,7	19,0 (4,2 – 49,8) [16,7 – 21,7]
FiO₂ (%)	554	99,5	21 (21 – 21) [21 – 21]
WBC (10³/µl)	477	85,6	11,26 (1,23 – 55,85) [7,74 – 16,32]
Stäbe (10³/µl)	123	22,1	0,72 (0,00 – 34,88) [0,24 – 2,18]
SIRS	557	100,0	1 (0 – 4) [1 – 2]

1.3 Vergleichstiere

Die mediane Methämoglobinkonzentration betrug bei den gesunden Kontrollhunden (n = 21) 0,8 % (0,0 – 1,4 %) [IQR: 0,6 – 0,9 %] und bei den Kontrollkatzen (n = 17) 0,4 % (0,0 – 2,4 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]. Die mediane Carboxyhämoglobinkonzentration lag bei den Hunden bei 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,7 – 3,2 %] und bei den Katzen bei 2,2 % (0,5 – 4,5 %) [IQR: 1,5 – 2,6 %].

2. Vergleichende Statistik

Die überlebenden Hunde (n = 809) waren mit median sieben Jahren (0,08 – 17 Jahre [3 – 11 Jahre]) signifikant jünger als die nicht überlebenden (n = 104; Median 10 Jahre (0,17 – 17 Jahre) [IQR: 7 – 12 Jahre]; p < 0,001).

Geschlechtsverteilung, Gewicht und Erkrankungsdauer vor Vorstellung unterschieden sich nicht signifikant.

Die Vergleiche der Vitalparameter sowie Blutwerte zum Zeitpunkt der ersten vorliegenden Cooximetrieergebnisse zwischen überlebenden Hunden und nicht überlebenden Hunden sind in Tabelle 8 zusammengefasst (siehe Anhang). Die medianen Methämoglobinkonzentrationen zu diesem Zeitpunkt waren bei überlebenden Hunden signifikant höher als bei nicht überlebenden Hunden (0,7 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %] vs. 0,6 % (0,0 – 3,8 %) [IQR: 0,3 – 0,9 %]; $p = 0,0255$). Die medianen Carboxyhämoglobinkonzentrationen der überlebenden Hunde (3,0 % (0,7 – 4,9 %) [IQR: 2,6 – 3,4 %]) waren signifikant niedriger als jene der nicht überlebenden Hunde (3,3 % (0,9 – 4,8 %) [IQR: 2,9 – 3,7 %]; $p < 0,0001$).

Ebenso wie die Hunde waren die überlebenden Katzen ($n = 424$) mit median acht Jahren (0,17 – 19 Jahre [IQR: 3,5 – 12 Jahre]) signifikant jünger als die nicht überlebenden Katzen ($n = 133$; Median 11 Jahre (0,33 – 20 Jahre) [IQR: 8 – 14 Jahre]; $p < 0,001$). Geschlechtsverteilung, Gewicht und Erkrankungsdauer vor Vorstellung unterschieden sich nicht signifikant.

Die Vergleiche der Vitalparameter sowie Blutwerte zum Zeitpunkt der ersten vorliegenden Cooximetrieergebnisse zwischen überlebenden Katzen und nicht überlebenden Katzen sind in Tabelle 9 zusammengefasst (siehe Anhang). Die MetHb-Konzentrationen der überlebenden Katzen (Median 0,5 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]) war signifikant niedriger als jene der nicht überlebenden Katzen (Median 0,6 % (0,0 – 3,0 %) [IQR: 0,3 – 1,0 %]; $p = 0,0052$). Die ersten gemessenen COHb-Konzentrationen hingegen unterschieden sich nicht zwischen überlebenden und nicht überlebenden Katzen (Median 2,2 % (0,0 – 5,2 %) [IQR: 1,6 – 2,6 %] vs. 2,3 % (0,0 – 5,0 %) [IQR: 1,8 – 2,7 %]; $p = 0,2377$).

2.1 Methämoglobinkonzentrationen der Hunde

Zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen unterschieden sich ebenfalls einige Vitalparameter und Blutwerte zwischen überlebenden Hunden und nicht überlebenden Hunden. Diese sind in Tabelle 10 zusammengefasst (siehe Anhang). Die medianen maximalen Methämoglobinkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen Hunden die überlebten ($n = 809$; Median 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]) und jenen,

die nicht überlebten (n = 104; Median 0,7 % (0,1 – 3,8 %) [IQR: 0,4 – 1,0 %]; p = 0,4236).

Die Methämoglobinkonzentrationen zum Zeitpunkt der ersten Messung unterschieden sich bezüglich des erkrankten Organsystems bzw. der Ätiologie der Erkrankung weder untereinander noch im Vergleich mit der Kontrollgruppe (p = 0,9610 bzw. p = 0,1629). Auch die maximalen Methämoglobinkonzentrationen unterschieden sich sowohl bezüglich des erkrankten Organsystems als auch der Krankheitsätiologie weder untereinander noch im Vergleich mit der Kontrollgruppe (p = 0,9691 bzw. p = 0,6616). Die Ergebnisse dieser Vergleiche sind in den Tabellen 11 und 12 dargestellt.

Tabelle 11: Ergebnisse der Methämoglobinmessung von 913 Hunden dargestellt anhand der Untergruppen des erkrankten Organsystems.

n – Anzahl der Hunde, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Hunde, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; MetHb – Methämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Ophthalmologische Erkrankung	3	0,33	0,7 % (0,1 – 1,0 %) [0,1 – 1,0 %]	0,9 % (0,3 – 1,4 %) [0,3 – 1,4 %]
Muskuloskeletale Erkrankung	26	2,85	0,7 % (0,1 – 1,5 %) [0,4 – 1,0 %]	0,8 % (0,3 – 1,4 %) [0,5 – 1,0 %]
Kardiovaskuläre Erkrankung	43	4,71	0,7 % (0,1 – 1,2 %) [0,5 – 0,9 %]	0,7 % (0,0 – 2,0 %) [0,4 – 1,0 %]
Endokrinologische Erkrankung	48	5,26	0,7 % (0,0 – 1,4 %) [0,4 – 1,0 %]	0,9 % (0,2 – 3,9 %) [0,5 – 1,1 %]
Gastrointestinale Erkrankung	293	32,09	0,7 % (0,0 – 3,8 %) [0,4 – 1,0 %]	0,8 % (0,0 – 2,1 %) [0,5 – 1,0 %]
Hämatologische Erkrankung	25	2,74	0,8 % (0,1 – 3,9 %) [0,6 – 0,9 %]	0,8 % (0,2 – 1,5 %) [0,5 – 1,0 %]

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Urologische Erkrankung	73	8,00	0,70 % (0,00 – 3,10 %) [0,40 – 0,90 %]	0,80 % (0,20 – 1,50 %) [0,50 – 1,00 %]
Dermatologische Erkrankung	42	4,60	0,7 % (0,1 – 1,5 %) [0,5 – 0,9 %]	0,7 % (0,2 – 1,5 %) [0,5 – 1,0 %]
Hepatologische Erkrankung	19	2,08	0,8 % (0,2 – 1,3 %) [0,3 – 0,9 %]	0,9 % (0,2 – 1,6 %) [0,7 – 1,0 %]
Multiple erkrankte Organsysteme	99	10,84	0,7 % (0,0 – 1,7 %) [0,4 – 0,9 %]	0,8 % (0,1 – 2,6 %) [0,5 – 1,0 %]
Respiratorische Erkrankung	76	8,32	0,7 % (0,1 – 1,4 %) [0,4 – 1,0 %]	0,8 % (0,1 – 2,0 %) [0,5 – 1,1 %]
Sonstige erkrankte Organsysteme	1	0,11	0,2 %	0,8 %
ZNS - Erkrankung	122	13,36	0,7 % (0,1 – 1,8 %) [0,6 – 1,0 %]	0,8 % (0,1 – 1,7 %) [0,5 – 1,0 %]
Erkrankung des Reproduktions- traktes	22	2,41	0,8 % (0,2 – 1,5 %) [0,4 – 1,1 %]	0,8 % (0,1 – 1,6 %) [0,6 – 1,1 %]
Milz-Erkrankung	11	1,20	0,8 % (0,4 – 2,0 %) [0,6 – 0,8 %]	0,7 % (0,2 – 1,3 %) [0,3 – 0,9 %]
Erkrankung des Abdomens	10	1,10	0,7 % (0,3 – 2,6 %) [0,3 – 1,3 %]	0,8 % (0,3 – 1,2 %) [0,7 – 1,0 %]
Kontrollgruppe	21	100,00	0,8 % (0,0 – 1,4 %) [0,6 – 0,9 %]	0,8 % (0,0 – 1,4 %) [0,6 – 0,9 %]
p-Wert			0,9610	0,9691

Tabelle 12: Ergebnisse der Methämoglobinmessung von 913 Hunden dargestellt anhand der Untergruppen der Ätiologie.

n – Anzahl der Hunde, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Hunde, deren Erkrankung durch die jeweilige Ätiologie hervorgerufen wurde; MetHb – Methämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Angeborene Erkrankung	10	1,10	0,9 % (0,2 – 1,4 %) [0,7 – 1,2 %]	0,8 % (0,3 – 1,2 %) [0,4 – 0,9 %]
Degenerative Erkrankung	63	6,90	0,7 % (0,1 – 1,2 %) [0,5 – 0,8 %]	0,8 % (0,0 – 3,8 %) [0,4 – 1,1 %]
Immunologische Erkrankung	24	2,63	0,8 % (0,2 – 1,7 %) [0,6 – 1,0 %]	0,6 % (0,3 – 1,4 %) [0,4 – 0,9 %]
Inflammatorische/ Infektiöse Erkrankung	272	29,79	0,7 % (0,1 – 1,8 %) [0,4 – 1,0 %]	0,8 % (0,1 – 2,1 %) [0,5 – 1,0 %]
Neoplastische Erkrankung	118	12,92	0,8 % (0,0 – 3,8 %) [0,5 – 0,9 %]	0,8 % (0,1 – 1,5 %) [0,5 – 1,0 %]
Sonstige Ätiologie	125	13,69	0,7 % (0,0 – 3,1 %) [0,4 – 1,0 %]	0,7 % (0,1 – 3,9 %) [0,5 – 1,0 %]
Intoxikation	35	3,83	0,8 % (0,2 – 1,7 %) [0,6 – 1,2 %]	0,7 % (0,1 – 1,6 %) [0,5 – 0,9 %]
Trauma	7	0,77	0,5 % (0,2 – 1,2 %) [0,3 – 1,1 %]	0,9 % (0,6 – 1,4 %) [0,8 – 1,4 %]
Unbekannte Ätiologie	259	28,37	0,7 % (0,0 – 3,9 %) [0,4 – 0,9 %]	0,8 % (0,0 – 2,6 %) [0,5 – 1,0 %]
Kontrollgruppe	21	100,00	0,8 % (0,0 – 1,4 %) [0,6 – 0,9 %]	0,8 % (0,0 – 1,4 %) [0,6 – 0,9 %]
p-Wert			0,1629	0,6616

Des Weiteren war kein Unterschied zwischen den MetHb-Konzentrationen der Kontrollgruppe (Median 0,8 % (0,0 – 1,4 %) [IQR: 0,6 – 0,9 %]) und den entsprechenden höchsten Werten aller kranken Tiere (n = 913; Median 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]; p = 0,6055) sowie der Subpopulationen (überlebt [p = 0,5703] vs. nicht überlebt [p = 0,9208]) vorhanden.

Die höchsten MetHb-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen jenen Tieren mit SIRS-Werten von 3 oder 4 (n = 127; Median 0,8 % (0,2 – 3,8 %) [IQR: 0,6 – 1,1 %]) verglichen mit jenen Tieren mit SIRS Werten von 0 bis 2 (n = 786; Median 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]; p = 0,066) und auch nicht mit der Kontrollgruppe (p = 0,1327).

Hunde mit einem Hämatokrit < 0,2 l/l (n = 14) hatten signifikant höhere maximale Methämoglobinkonzentrationen (Median 1,6 % (0,4 – 3,9 %) [IQR: 1,1 – 2,2 %]) als Hunde mit einem Hämatokrit von 0,2 l/l oder darüber (n = 899; Median 0,8 % (0,0 – 3,1 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]; p < 0,0001). Außerdem war die maximale MetHb-Konzentration bei Hunden mit einem Hämatokrit < 0,2 l/l signifikant höher als die Konzentrationen der Vergleichsgruppe (Median 0,8 % (0,0 – 1,4 %) [IQR: 0,6 – 0,9 %]; p = 0,0004, Abbildung 1). Zwischen dem Hämatokrit und den höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen konnte keine lineare Regression aufgezeigt werden ($r^2 = 0,0000421$). Es bestand auch keine Korrelation zwischen den Hämatokritwerten und den MetHb-Werten (r = 0,1481).

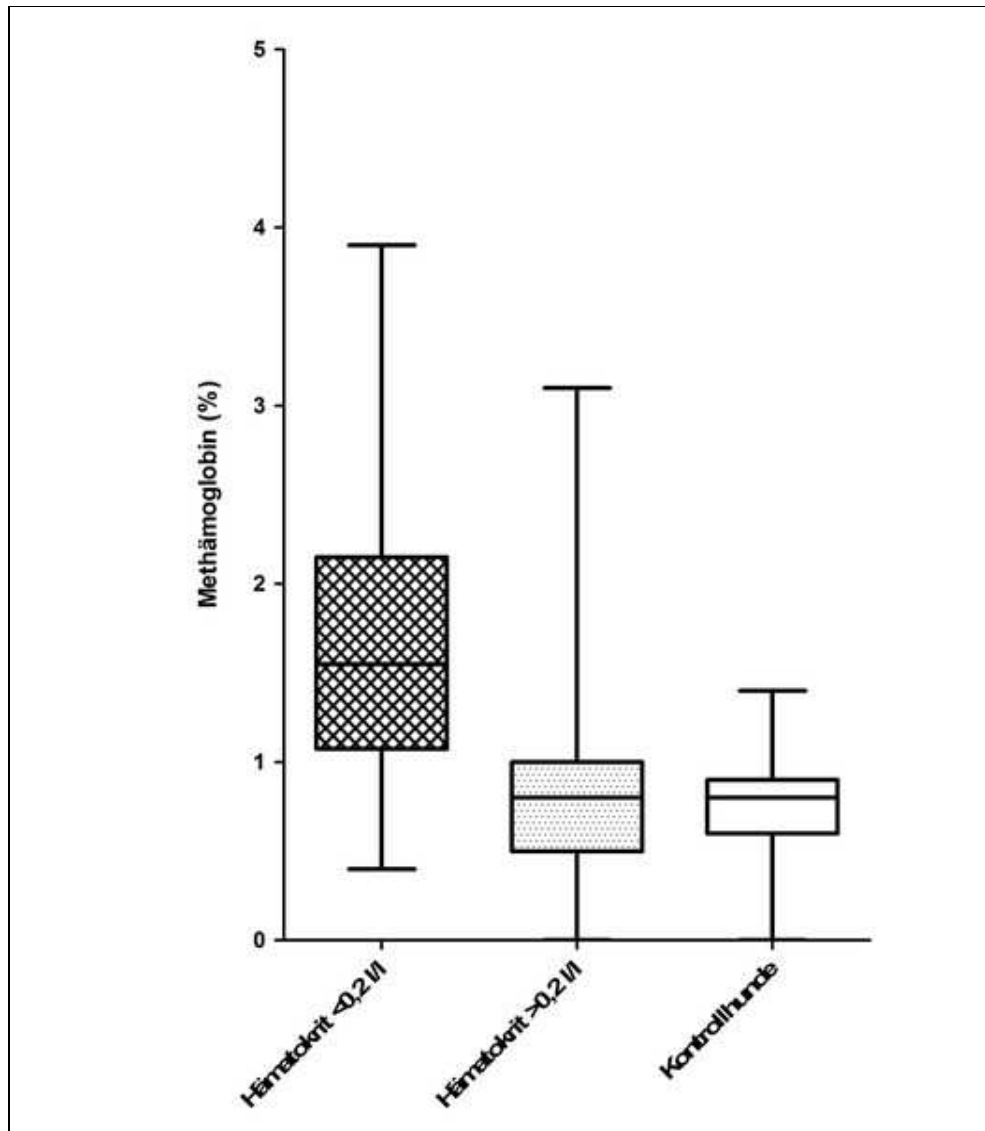


Abbildung 1: Methämoglobinkonzentrationen von Hunden mit Hämatokrit < 0,2 l/l, Hämatokrit > 0,2 l/l und Kontrollhunden.

l/l – Liter pro Liter.

Die mediane maximale Methämoglobinkonzentration zeigte zwischen Hunden mit Blutung (n = 114; Median 0,8 % (0,1 – 3,8 %) [IQR: 0,5 – 1,1 %]) und Hunden ohne Blutung (n = 799; Median 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]) keinen signifikanten Unterschied (p = 0,1146). Auch zwischen der Kontrollgruppe (Median 0,8% (0,0 – 1,4 %) [IQR: 0,6 – 0,9 %]) und Tieren mit Blutung gab es keinen signifikanten Unterschied (p = 0,2714).

Hunde, die um den Zeitpunkt der höchsten Methämoglobinkonzentration eine Transfusion erhielten (n = 6), hatten signifikant höhere Konzentrationen (Median

1,2 % (0,8 – 1,7 %) [IQR: 0,9 – 1,6 %]) als Hunde, die keine Transfusion erhielten (n = 907; Median 0,8 % (0,0 – 3,9 %) [IQR: 0,5 – 1,0 %]; p = 0,0092; Abbildung 2). Zwischen der Kontrollgruppe (Median 0,8 % (0,0 – 1,4 %) [IQR: 0,6 – 0,9 %]) und Tieren mit Transfusion war ebenfalls ein signifikanter Unterschied vorhanden (p = 0,0069). Dieser bestand nicht zwischen Kontrollgruppe und Hunden ohne Transfusion (p = 0,6302).

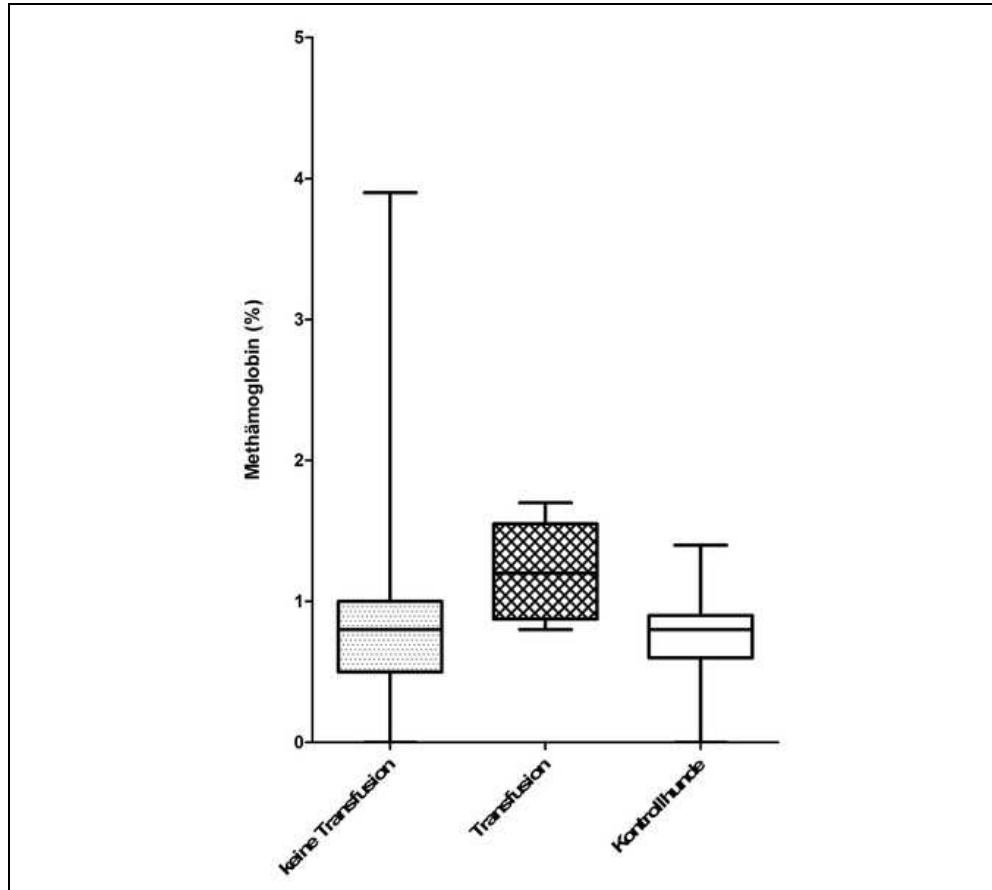


Abbildung 2: Methämoglobinkonzentrationen von Hunden, die keine Transfusion erhielten, Hunden, die eine oder mehrere Transfusionen erhielten und Kontrollhunden.

2.2 Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Hunde

Zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen unterschieden sich ebenfalls einige Vitalparameter und Blutwerte zwischen überlebenden Hunden und nicht überlebenden Hunden. Diese sind in Tabelle 13 zusammengefasst (siehe Anhang). Die medianen, höchsten COHb-

Konzentrationen jener Hunde, die überlebten ($n = 809$; Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]) waren signifikant niedriger als die jener Hunde, die nicht überlebten ($n = 104$; Median 3,4 % (0,9 – 5,8 %) [IQR: 3,0 – 3,7 %]; $p < 0,0001$; Abbildung 3).

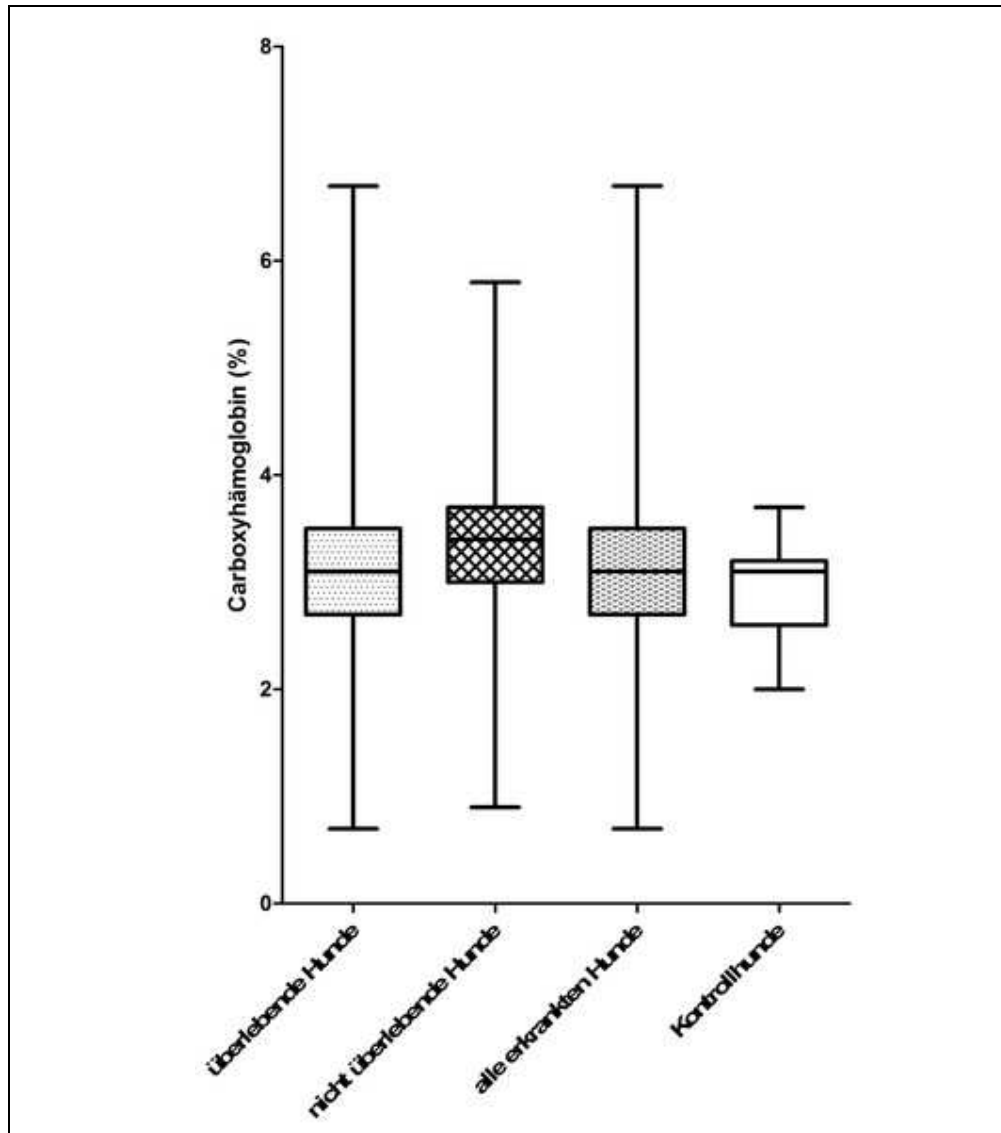


Abbildung 3: Carboxyhämoglobinkonzentrationen von überlebenden und nicht überlebenden Hunden sowie aller erkrankten Hunde und Kontrollhunden.

Die ersten und höchsten COHb-Konzentrationen unterschieden sich hinsichtlich des erkrankten Organsystems und der Ätiologie weder voneinander noch von der Vergleichsgruppe (Median 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [2,7 – 3,2 %]). Für die höchsten

gemessenen Konzentrationen ergab sich im Kruskal-Wallis Test zwar sowohl für die Organsysteme als auch die Ätiologien jeweils ein signifikanter Unterschied, im post hoc Dunn's Test konnten jedoch keine Gruppenunterschiede gefunden werden. Diese Ergebnisse sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt.

Tabelle 14: Ergebnisse der Carboxyhämoglobinmessung von 913 Hunden dargestellt anhand der Untergruppen des erkrankten Organsystems.

n – Anzahl der Hunde, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Hunde, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; COHb – Carboxyhämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Ophthalmologische Erkrankung	3	0,33	3,2 % (3,1 – 3,5 %) [3,1 – 3,5 %]	3,2 % (3,1 – 3,5 %) [3,1 – 3,5 %]
Muskuloskeletale Erkrankung	26	2,85	3,0 % (1,3 – 3,9 %) [2,7 – 3,4 %]	3,0 % (1,3 – 3,9 %) [2,7 – 3,4 %]
Kardiovaskuläre Erkrankung	43	4,71	3,3 % (1,9 – 4,8 %) [2,9 – 3,6 %]	3,4 % (1,90 – 4,80 %) [2,90 – 3,70 %]
Endokrinologische Erkrankung	48	5,26	3,0 % (2,0 – 4,6 %) [2,6 – 3,4 %]	3,2 % (2,1 – 4,6 %) [2,8 – 3,8 %]
Gastrointestinale Erkrankung	293	32,09	3,0 % (0,9 – 4,9 %) [2,6 – 3,4 %]	3,1 % (0,9 – 5,7 %) [2,7 – 3,5 %]
Hämatologische Erkrankung	25	2,74	3,3 % (1,9 – 4,8 %) [2,8 – 3,9 %]	3,5 % (1,9 – 6,1 %) [2,9 – 4,2 %]
Urologische Erkrankung	73	8,00	3,1 % (0,7 – 4,2 %) [2,7 – 3,4 %]	3,2 % (0,7 – 6,0 %) [2,8 – 3,5 %]
Dermatologische Erkrankung	42	4,60	3,1 % (2,1 – 4,8 %) [2,9 – 3,5 %]	3,1 % (2,1 – 4,8 %) [2,9 – 3,5 %]
Hepatologische Erkrankung	19	2,08	3,2 % (1,9 – 4,4 %) [2,9 – 3,5 %]	3,3 % (2,3 – 4,4 %) [2,9 – 3,5 %]

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Multiple erkrankte Organsysteme	99	10,84	3,1 % (1,5 – 4,8 %) [2,7 – 3,4 %]	3,1 % (1,5 – 6,7 %) [2,8 – 3,5 %]
Respiratorische Erkrankung	76	8,32	3,0 % (1,3 – 4,5 %) [2,5 – 3,4 %]	3,1 % (1,3 – 4,8 %) [2,6 – 3,4 %]
Sonstige erkrankte Organsysteme	1	0,11	3,1 %	3,1 %
ZNS - Erkrankung	122	13,36	3,0 % (0,9 – 4,5 %) [2,6 – 3,3 %]	3,1 % (1,6 – 5,9 %) [2,7 – 3,4 %]
Erkrankung des Reproduktionstraktes	22	2,41	3,0 % (1,8 – 4,2 %) [2,7 – 3,4 %]	3,0 % (1,8 – 4,3 %) [2,7 – 3,7 %]
Milz-Erkrankung	11	1,20	3,1 % (1,6 – 4,6 %) [2,7 – 3,5 %]	3,2 % (1,6 – 4,6 %) [2,7 – 3,7 %]
Erkrankung des Abdomens	10	1,10	2,8 % (2,1 – 3,7 %) [2,5 – 3,3 %]	2,9 % (2,1 – 3,9 %) [2,5 – 3,6 %]
Kontrollgruppe	21	100,00	3,1 % (2,0 – 3,7 %) [2,6 – 3,2 %]	3,1 % (2,0 – 3,7 %) [2,6 – 3,2 %]
p-Wert			0,1021	0,0403

Tabelle 15: Ergebnisse der Carboxyhämoglobinmessung von 913 Hunden dargestellt anhand der Untergruppen der Ätiologie.

n – Anzahl der Hunde, deren Erkrankung durch die entsprechende Ätiologie hervorgerufen wurde;

% – Prozentanteil der Hunde, deren Erkrankung durch die entsprechende Ätiologie hervorgerufen

wurde; MetHb – Methämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR –

Interquartilsabstand.

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Angeborene Erkrankung	10	1,10	2,7 % (1,9 – 3,4 %) [2,0 – 3,2 %]	2,7 % (1,9 – 3,4 %) [2,2 – 3,2 %]
Degenerative Erkrankung	63	6,90	3,2 % (2,3 – 4,0 %) [2,9 – 3,5 %]	3,2 % (2,3 – 4,0 %) [2,9 – 3,5 %]
Immunologische Erkrankung	24	2,63	2,9 % (2,1 – 3,7 %) [2,7 – 3,4 %]	3,0 % (2,1 – 5,9 %) [2,7 – 3,5 %]
Inflammatorische/ Infektiöse Erkrankung	272	29,79	3,0 % (1,3 – 4,8 %) [2,7 – 3,4 %]	3,1 % (1,3 – 5,7 %) [2,8 – 3,5 %]
Neoplastische Erkrankung	118	12,92	3,1 % (0,9 – 4,8 %) [2,7 – 3,5 %]	3,1 % (0,9 – 4,8 %) [2,7 – 3,6 %]
Sonstige Ätiologie	125	13,69	3,1 % (0,7 – 4,9 %) [2,7 – 3,4 %]	3,1 % (0,7 – 6,7 %) [2,8 – 3,5 %]
Intoxikation	35	3,83	3,0 % (1,6 – 4,8 %) [2,4 – 3,4 %]	3,3 % (1,6 – 5,9 %) [2,7 – 3,7 %]
Trauma	7	0,77	2,9 % (2,2 – 3,7 %) [2,4 – 3,1 %]	2,9 % (2,2 – 3,7 %) [2,4 – 3,5 %]
Unbekannte Ätiologie	259	28,37	3,0 % (0,9 – 4,5 %) [2,7 – 3,4 %]	3,1 % (1,1 – 6,1 %) [2,7 – 3,4 %]
Kontrollgruppe	21	100,00	3,1 % (2,0 – 3,7 %) [2,6 – 3,2 %]	3,1 % (2,0 – 3,7 %) [2,6 – 3,2 %]
p-Wert			0,1453	0,0327

Die medianen höchsten COHb-Konzentrationen der Gesamtstudiengruppe ($n = 913$; Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]) unterschieden sich nicht signifikant von den Werten der gesunden Vergleichsgruppe (Median 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,6 – 3,2 %]; $p = 0,1726$). Auch unterschieden sich die Werte der überlebenden Tiere (Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]) nicht von den Werten der Vergleichsgruppe (Median 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,6 – 3,2 %]; $p = 0,2595$). Die maximale COHb-Konzentration der verstobenen Tiere war signifikant höher als die der Vergleichsgruppe ($p = 0,0030$).

Die medianen COHb-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen jenen Tieren mit SIRS Werten von 3 oder 4 ($n = 799$; Median 3,2 % (0,9 – 5,7 %) [IQR: 2,8 – 3,5 %] verglichen mit jenen Tieren mit SIRS Werten von 0 bis 2 ($n = 114$; Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]; $p = 0,2913$) bzw. verglichen mit der Kontrollgruppe ($p = 0,0762$).

Hunde mit einem Hämatokrit von $< 0,2$ l/l ($n = 14$) hatten signifikant höhere maximale COHb-Konzentrationen (Median 4,2 % (0,9 – 5,9 %) [IQR: 3,2 – 4,7 %]) als Hunde mit einem Hämatokrit von 0,2 l/l oder darüber ($n = 899$; Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]; $p = 0,0018$). Die höchsten COHb-Konzentrationen jener Hunde, die einen Hämatokrit von unter 0,2 l/l hatten, waren auch signifikant höher als jene der Vergleichstiere (Median 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,7 – 3,2 %]; $p = 0,0050$). Letztere unterschieden sich allerdings nicht von den Werten jener Hunde, die einen Hämatokrit von 0,2 l/l oder mehr hatten ($p = 0,1877$; Abbildung 4).

Zwischen dem Hämatokrit (gemessen mittels Blutgasanalysegerät) und den höchsten gemessenen COHb-Konzentrationen konnte eine schwache, negative, aber signifikante Regression festgestellt werden ($R^2 = 0,06934$; $p < 0,0001$) bzw. eine signifikante, aber schwache, negative Korrelation ($r = -0,1974$; $p < 0,0001$).

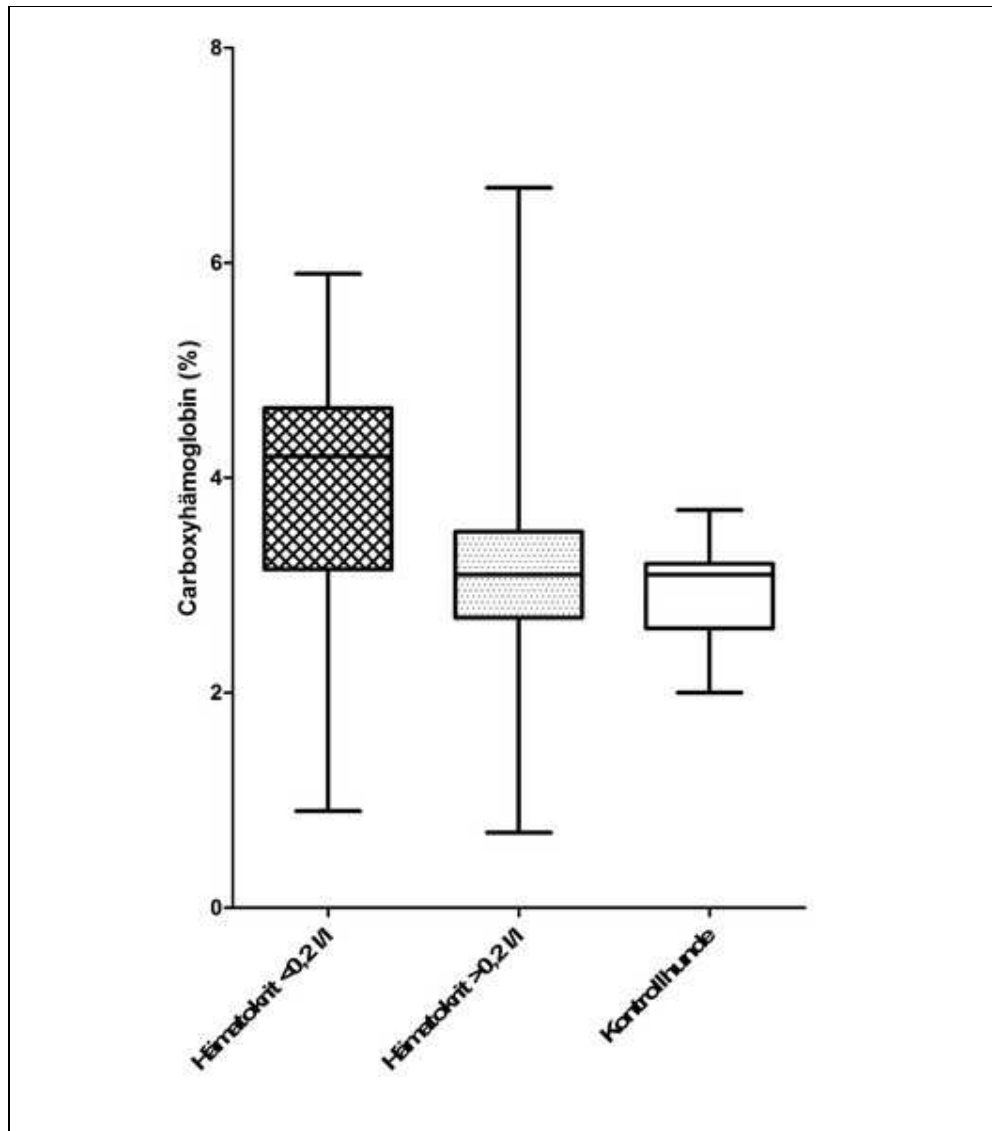


Abbildung 4: Carboxyhämoglobinkonzentrationen von Hunden mit Hämatokrit < 0,2 l/l, Hämatokrit > 0,2 l/l und Kontrollhunden.

l/l – Liter pro Liter.

Zwischen Hunden, die im Laufe ihrer Erkrankung eine Blutung aufwiesen ($n = 114$; Median 3,1% (0,7 – 5,3 %) [IQR: 2,7 – 3,6 %]) und jenen, die keine Blutung hatten ($n = 799$; Median 3,1 % (1,1 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]), gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den höchsten je gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen ($p = 0,9463$). Es gab außerdem keinen signifikanten Unterschied der medianen maximalen COHb-Konzentrationen zwischen Tieren, die eine Blutung hatten (Median 3,1 % (0,7 – 5,3 %) [IQR: 2,7 – 3,6 %]) und den Vergleichstieren (Median 3,1 % (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,6 – 3,2 %]);

p = 0,2004).

Hunde, die um den Zeitpunkt der höchsten Carboxyhämoglobinkonzentration eine Transfusion erhielten (n = 8; Median 4,2 % (3,1 – 6,1 %) [IQR: 3,6 – 4,3 %]) hatten signifikant höhere maximale COHb-Konzentrationen als jene Hunde, die keine Transfusion erhielten (n = 905; Median 3,1 % (0,7 – 6,7 %) [IQR: 2,7 – 3,5 %]; p = 0,0003). Die höchsten COHb-Konzentrationen jener Hunde, die eine Transfusion erhielten, waren außerdem signifikant höher als jene der Vergleichstiere (Median 3,1% (2,0 – 3,7 %) [IQR: 2,6 – 3,2 %]; p = 0,0006).

2.3 Methämoglobinkonzentrationen der Katzen

Zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen unterschieden sich ebenfalls einige Vitalparameter und Blutwerte zwischen überlebenden Katzen und nicht überlebenden Katzen. Diese sind in Tabelle 16 zusammengefasst (siehe Anhang). Die mediane maximale MetHb-Konzentration der Katzen, die überlebten (n = 424 ; Median 0,5 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]), war signifikant niedriger als die Konzentration der nicht überlebenden Katzen (n = 133; Median 0,7 % (0,0 – 3,0 %) [IQR: 0,3 – 1,0 %]; p = 0,0012; Abbildung 5).

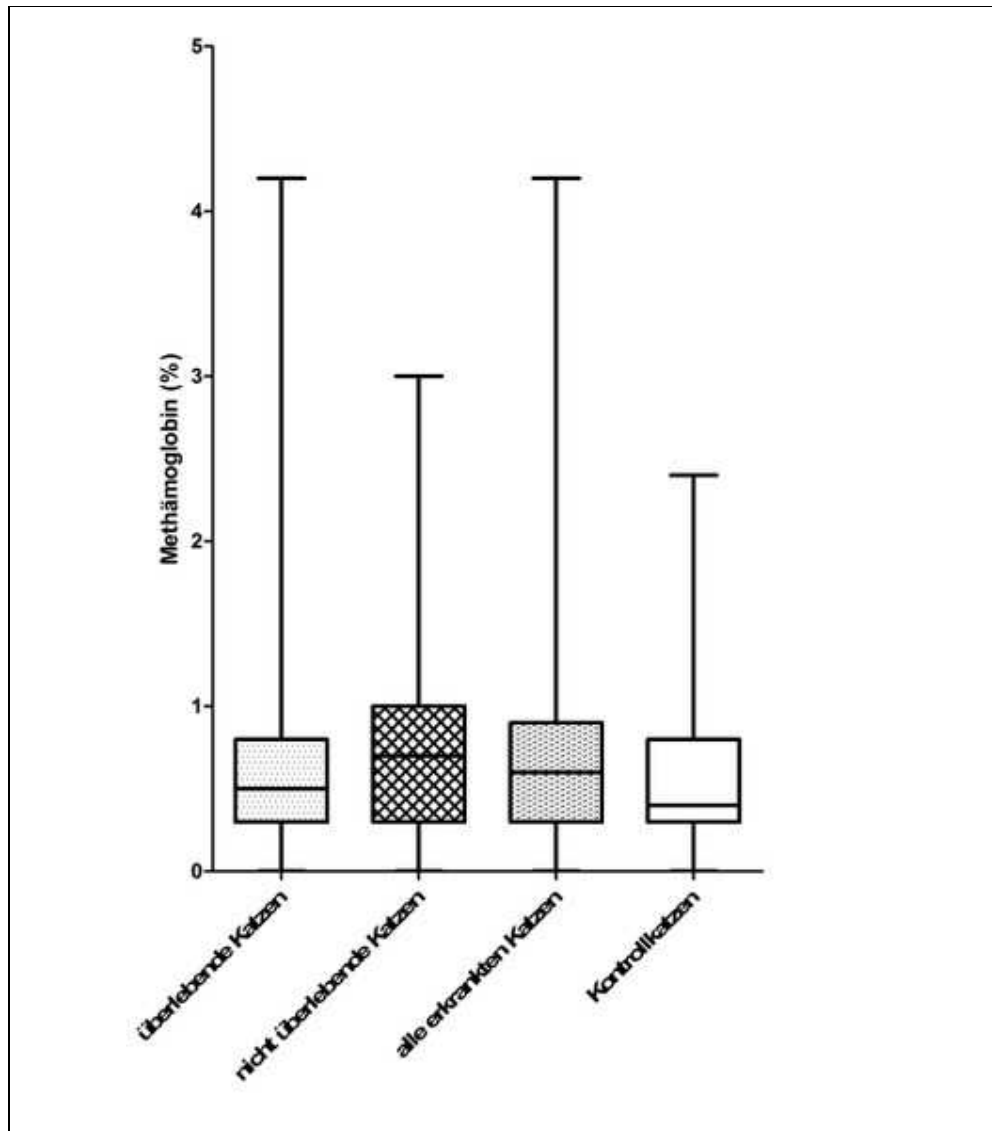


Abbildung 5. Methämoglobinkonzentrationen der überlebenden und nicht überlebenden Katzen sowie der Gesamtpopulation an erkrankten Katzen und der Kontrolltiere.

Die Ergebnisse der jeweils ersten und höchsten Methämoglobinkonzentrationen aufgeteilt nach erkranktem Organsystem sowie nach Krankheitsursache sind in den Tabellen 17 und 18 zusammengefasst.

Der Vergleich der medianen Methämoglobinkonzentrationen zum Zeitpunkt der ersten Messung ergab bei der Einteilung nach Organsystem zwar einen Wert von $p = 0,041$, jedoch konnten im post hoc Test keine Einzelgruppenunterschiede festgestellt werden. Die medianen höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen unterschieden sich insofern voneinander, als dass

Katzen mit Erkrankungen des Verdauungstraktes ($n = 167$; Median 0,4 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,7 %]) signifikant niedrigere Werte aufwiesen als Katzen mit Erkrankungen des Harnapparates ($n = 120$; Median 0,8 % (0,0 – 2,2 %) [IQR: 0,3 – 1,1 %]; $p = 0,0005$). Hinsichtlich der Krankheitsätiologie konnten keinerlei signifikante Unterschiede nachgewiesen werden. Außerdem unterschieden sich die MetHb-Konzentrationen weder bezüglich des erkrankten Organsystems noch bezüglich der Ätiologie von jenen der Vergleichstiere (Median 0,4 % (0,0 – 2,4 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; $p = 0,7705$ bzw. 0,3419).

Tabelle 17: Ergebnisse der Methämoglobinmessung von 557 Katzen dargestellt anhand der Untergruppen des erkrankten Organsystems.

n – Anzahl der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; MetHb – Methämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Ophthalmologische Erkrankung	5	0,90	0,3 % (0,0 – 1,0 %) [0,1 – 0,8 %]	0,3 % (0,0 – 1,0 %) [0,1 – 0,8 %]
Muskuloskeletale Erkrankung	8	1,44	0,4 % (0,3 – 1,6 %) [0,3 – 1,0 %]	0,6 % (0,3 – 1,6 %) [0,3 – 1,0 %]
Kardiovaskuläre Erkrankung	24	4,31	0,7 % (0,0 – 1,1 %) [0,3 – 0,8 %]	0,7 % (0,0 – 1,3 %) [0,3 – 0,9 %]
Endokrinologische Erkrankung	38	6,82	0,5 % (0,0 – 1,4 %) [0,2 – 0,9 %]	0,6 % (1,0 – 2,9 %) [0,3 – 1,0 %]
Gastrointestinale Erkrankung	167	30,00	0,3 % (0,0 – 4,2 %) [0,3 – 0,7 %]	0,4 % (0,0 – 4,2 %) [0,3 – 0,7 %]
Hämatologische Erkrankung	10	1,80	1,0 % (0,0 – 3,0 %) [0,3 – 1,8 %]	1,0 % (0,0 – 3,0 %) [0,3 – 1,8 %]
Urologische Erkrankung	120	21,54	0,6 % (0,0 – 2,2 %) [0,3 – 0,9 %]	0,8 % (0,0 – 2,2 %) [0,3 – 1,1 %]

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Dermatologische Erkrankung	10	1,80	0,7 % (0,3 – 1,1 %) [0,6 – 0,9 %]	0,7 % (0,3 – 1,8 %) [0,6 – 1,0 %]
Hepatologische Erkrankung	16	2,87	0,8 % (0,0 – 2,7 %) [0,3 – 1,1 %]	0,8 % (0,0 – 2,7 %) [0,4 – 1,1 %]
Multiple erkrankte Organsysteme	55	9,87	0,5 % (0,0 – 3,0 %) [0,3 – 0,7 %]	0,5 % (0,0 – 3,0 %) [0,3 – 0,8 %]
Respiratorische Erkrankung	54	9,70	0,7 % (0,0 – 2,3 %) [0,3 – 0,8 %]	0,7 % (0,0 – 2,3 %) [0,3 – 0,8 %]
Sonstige erkrankte Organsysteme	3	0,54	0,4 % (0,3 – 0,8 %) [0,3 – 0,8 %]	0,4 % (0,3 – 0,8 %) [0,3 – 0,8 %]
ZNS - Erkrankung	47	8,44	0,4 % (0,0 – 2,8 %) [0,3 – 0,8 %]	0,4 % (0,0 – 2,8 %) [0,3 – 0,8 %]
Kontrollgruppe	17	100,00	0,4 % (0,0 – 2,4 %) [0,3 – 0,8 %]	0,4 % (0,0 – 2,4 %) [0,3 – 0,8 %]
p-Wert			0,0041	0,0001

Tabelle 18: Ergebnisse der Methämoglobinmessung von 557 Katzen dargestellt anhand der Untergruppen der Ätiologie.

n – Anzahl der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Katzen, deren Erkrankung durch die jeweilige Ätiologie hervorgerufen wurde; MetHb – Methämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Angeborene Erkrankung	3	0,54	0,7 % (0,3 – 1,0 %) [0,3 – 1,0 %]	0,7 % (0,3 – 1,0 %) [0,3 – 1,0 %]

	n	%	Erster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster MetHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Degenerative Erkrankung	57	10,23	0,5 % (0,1 – 2,2 %) [0,3 – 0,8 %]	0,6 % (0,1 – 2,2 %) [0,3 – 1,0 %]
Immunologische Erkrankung	14	2,51	0,7 % (0,1 – 3,0 %) [0,3 – 1,3 %]	0,7 % (0,1 – 3,0 %) [0,3 – 1,3 %]
Inflammatorische/ Infektiöse Erkrankung	193	34,65	0,5 % (0,0 – 4,2 %) [0,3 – 0,8 %]	0,6 % (0,0 – 4,2 %) [0,3 – 0,9 %]
Neoplastische Erkrankung	68	12,21	0,5 % (0,0 – 2,4 %) [0,3 – 0,9 %]	0,6 % (0,0 – 2,7 %) [0,3 – 0,9 %]
Sonstige Ätiologie	89	15,98	0,4 % (0,0 – 3,0 %) [0,3 – 0,9 %]	0,6 % (0,1 – 3,0 %) [0,3 – 1,0 %]
Intoxikation	10	1,80	0,4 % (0,0 – 1,2 %) [0,2 – 0,7 %]	0,4 % (0,0 – 1,3 %) [0,2 – 0,8 %]
Trauma	5	0,90	0,3 % (0,3 – 0,8 %) [0,3 – 0,6 %]	0,3 % (0,3 – 0,8 %) [0,3 – 0,6 %]
Unbekannte Ätiologie	118	21,16	0,5 % (0,0 – 2,8 %) [0,3 – 0,7 %]	0,5 % (0,0 – 2,8 %) [0,3 – 0,7 %]
Kontrollgruppe	17	100,00	0,4 % (0,0 – 2,4 %) [0,3 – 0,8 %]	0,4 % (0,0 – 2,4 %) [0,3 – 0,8 %]
p-Wert			0,7705	0,3419

Die medianen maximalen Methämoglobinkonzentrationen der Gesamtstudienpopulation (n = 557; Median 0,6 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,9 %]) unterschieden sich nicht signifikant von jenen der Vergleichsgruppe (Median 0,4 % (0,0 – 2,4 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; p = 0,3893). Ebenso unterschieden sich die medianen maximalen Werte der überlebenden (n = 424; Median 0,5 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]) bzw. die der verstorbenen Tiere (n = 133; Median 0,7 % (0,0 – 3,0 %) [IQR: 0,3 – 1,0 %]) nicht von jenen der Vergleichstiere (p =

0,5799 bzw. $p = 0,0816$).

Die medianen maximalen MetHb-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen jenen Tieren mit SIRS Werten von 3 oder 4 ($n = 58$; Median 0,6 % (0,0 – 2,7 %) [IQR: 0,3 – 0,9 %] verglichen mit jenen Tieren mit SIRS Werten von 0 bis 2 ($n = 499$; Median 0,6 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 0,9%]; $p = 0,6572$) bzw. verglichen mit der Kontrollgruppe ($p = 0,3461$).

Katzen, die einen Hämatokrit von $< 0,2$ l/l hatten ($n = 30$; Median 1,7 % (0,2 – 4,2 %) [IQR: 1,0 – 2,5 %]), wiesen signifikant höhere maximale Methämoglobinkonzentrationen auf als Katzen, deren Hämatokrit bei mindestens 0,2 l/l lag ($n = 527$; Median 0,5% (0,0 – 2,7 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; $p < 0,0001$; Abbildung 6). Sie hatten des Weiteren signifikant höhere maximale MetHb-Konzentrationen als Vergleichstiere (Median 0,4 % (0,0 – 2,4 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; $p < 0,0001$). Zwischen dem Hämatokrit und den höchsten gemessenen MetHb-Konzentrationen konnte eine geringe, signifikante Regression festgestellt werden ($R^2 = 0,2583$; $p < 0,0001$; Abbildung 7) und ebenso eine geringe negative Korrelation ($r = -0,2765$).

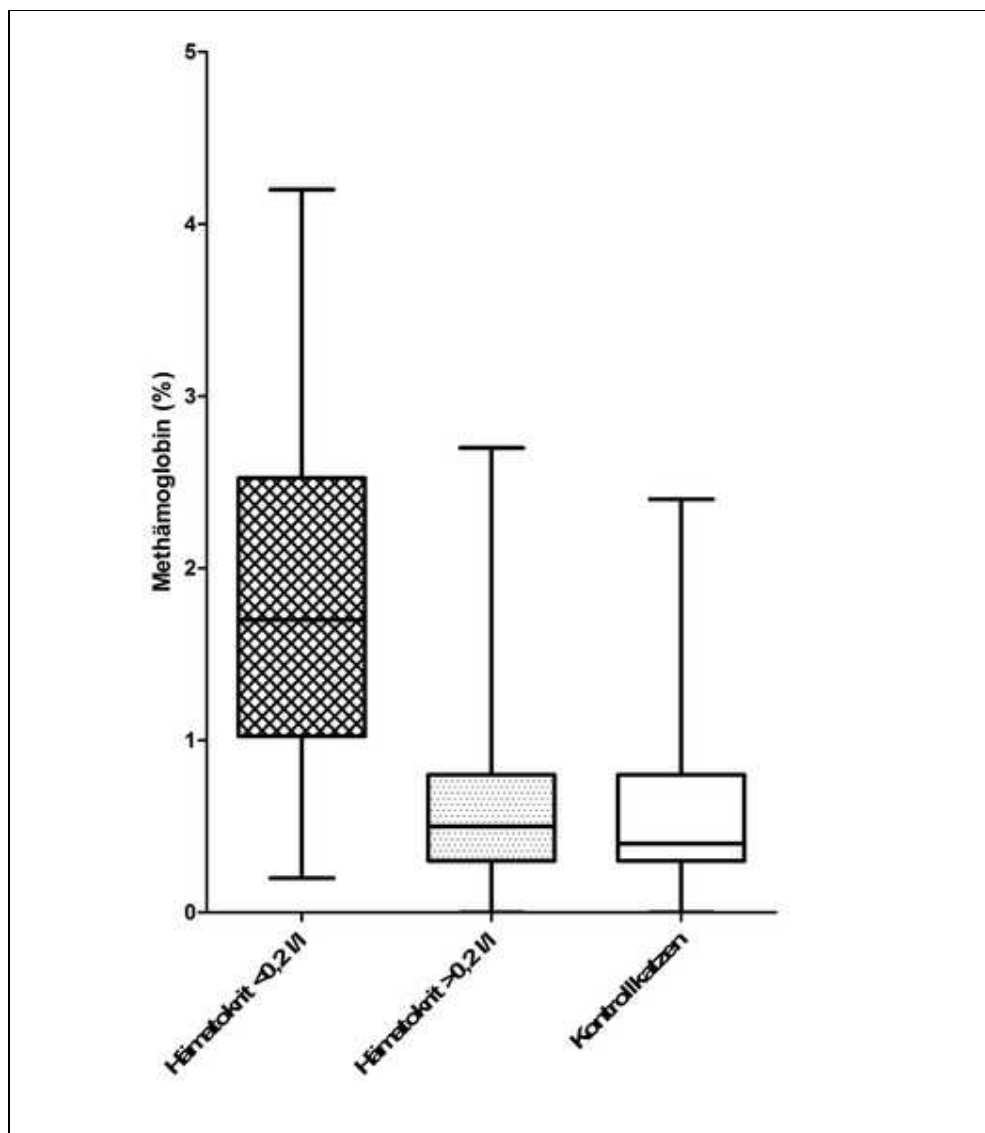


Abbildung 6: Methämoglobinkonzentration von Katzen mit Hämatokrit < 0,2 l/l, Katzen mit Hämatokrit > 0,2 l/l und Kontrollkatzen.

l/l – Liter pro Liter.

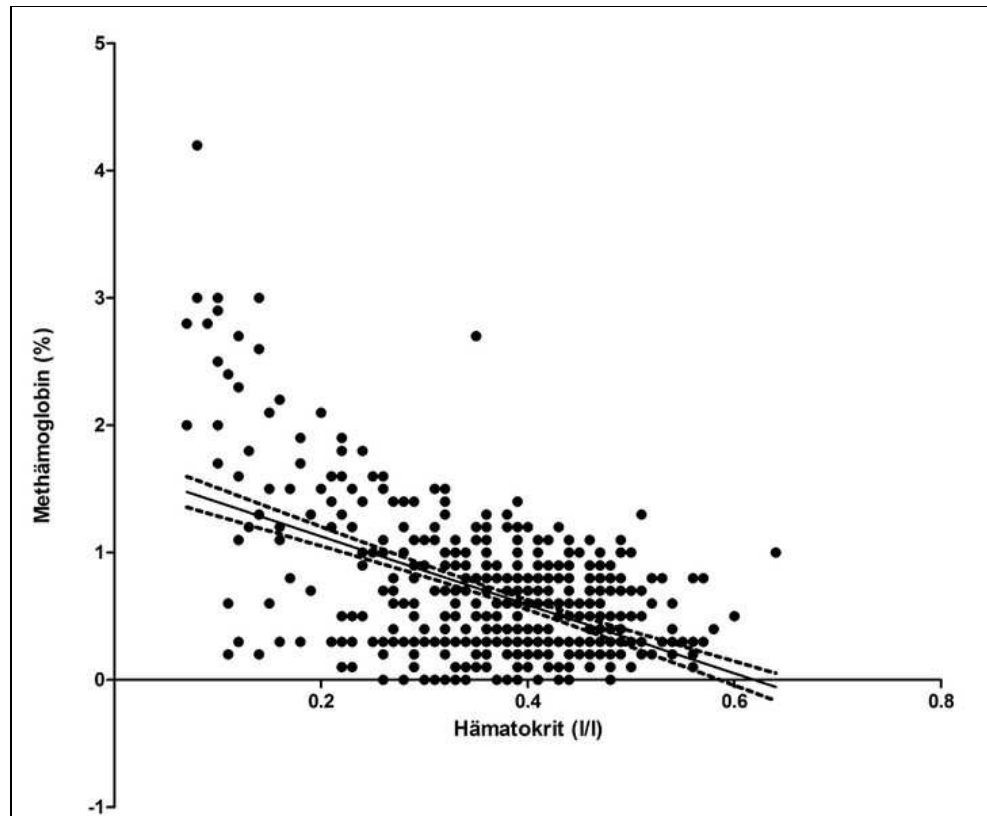


Abbildung 7: Graphische Darstellung der linearen Regressionsgeraden zwischen Hkt und höchsten gemessenen MethHb-Werten bei Katzen.

l/l – Liter pro Liter.

Die mediane maximale MethHb-Konzentration jener Katzen, die eine Blutung hatten ($n = 61$, Median 0,7 % (0,0 – 4,2 %) [IQR: 0,3 – 1,0 %]), unterschied sich nicht signifikant von der Konzentration jener Katzen, die keine Blutung hatten ($n = 496$, Median 0,6% (0,0 – 3,0 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; $p = 0,0869$). Des Weiteren unterschieden sich die Werte der Katzen mit Blutungen auch nicht von jenen der Kontrollgruppe (Median 0,4 % (0,0 – 2,4 %) [IQR: 0,3 – 0,8 %]; $p = 0,1421$). Eine Analyse der Unterschiede zwischen der Katze, die transfundiert wurde ($n = 1$) und jenen, die keine Transfusion erhielten ($n = 556$), erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl nicht.

2.4 Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Katzen

Zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen unterschieden sich ebenfalls einige Vitalparameter und Blutwerte zwischen überlebenden Katzen und nicht überlebenden Katzen. Diese sind in Tabelle 19 zusammengefasst (siehe Anhang). Die medianen maximalen

Carboxyhämoglobinkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen Katzen, die überlebten ($n = 424$; Median 2,3% (0,0 – 5,2 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %]) und jenen Katzen, die nicht überlebten ($n = 133$; Median 2,4% (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,9 – 2,9 %]); $p = 0,2009$).

Weder die ersten noch die höchsten gemessenen COHb-Konzentrationen unterschieden sich hinsichtlich des erkrankten Organsystems als auch hinsichtlich der Ätiologie voneinander oder von der Kontrollgruppe. Die Ergebnisse der jeweils ersten bzw. höchsten Carboxyhämoglobinkonzentrationen sind nach erkranktem Organsystem bzw. nach Ätiologie in den Tabellen 20 und 21 zusammengefasst.

Tabelle 20: Ergebnisse der Carboxyhämoglobinmessung von 557 Katzen dargestellt anhand der Untergruppen des erkrankten Organsystems.

n – Anzahl der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; COHb – Carboxyhämoglobin; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Ophthalmologische Erkrankung	5	0,90	1,6 % (0,1 – 2,2 %) [0,7 – 2,0 %]	1,6 % (0,1 – 2,2 %) [0,7 – 2,0 %]
Muskuloskeletale Erkrankung	8	1,44	1,4 % (0,9 – 3,3 %) [1,0 – 2,4 %]	1,9 % (0,9 – 3,3 %) [1,2 – 2,4 %]
Kardiovaskuläre Erkrankung	24	4,31	2,3 % (0,4 – 3,9 %) [1,7 – 2,8 %]	2,3 % (0,4 – 3,9 %) [1,9 – 2,8 %]
Endokrinologische Erkrankung	38	6,82	2,3 % (0,1 – 3,9 %) [1,5 – 2,8 %]	2,5 % (0,1 – 3,9 %) [1,8 – 3,0 %]
Gastrointestinale Erkrankung	167	30,00	2,2 % (0,0 – 5,2 %) [1,7 – 2,7 %]	2,3 % (0,0 – 5,2 %) [1,8 – 2,7 %]

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Hämatologische Erkrankung	10	1,80	2,2 % (0,7 – 4,7 %) [1,7 – 3,8 %]	2,2 % (0,7 – 4,7 %) [1,7 – 3,8 %]
Urologische Erkrankung	120	21,54	2,2 % (0,0 – 4,3 %) [1,5 – 2,6 %]	2,4 % (0,0 – 5,3 %) [1,7 – 2,8 %]
Dermatologische Erkrankung	10	1,80	2,1 % (1,1 – 2,7 %) [1,5 – 2,5 %]	2,1 % (1,3 – 2,7) [1,7 – 2,5 %]
Hepatologische Erkrankung	16	2,87	1,8 % (0,3 – 2,9 %) [1,3 – 2,6 %]	2,1 % (0,3 – 3,0 %) [1,4 – 2,7 %]
Multiple erkrankte Organsysteme	55	9,87	2,2 % (0,0 – 5,0 %) [1,6 – 2,9 %]	2,3 % (0,0 – 5,0 %) [1,6 – 3,0 %]
Respiratorische Erkrankung	54	9,70	2,2 % (0,8 – 5,2 %) [1,8 – 2,7 %]	2,3 % (0,8 – 5,2 %) [1,9 – 2,8 %]
Sonstige erkrankte Organsysteme	3	0,54	2,1 % (1,7 – 2,8 %) [1,7 – 2,8 %]	2,1 % (1,7 – 2,8 %) [1,7 – 2,8 %]
ZNS – Erkrankung	47	8,44	2,2 % (0,0 – 4,5 %) [1,8 – 2,7 %]	2,2 % (0,0 – 4,8 %) [1,8 – 2,9 %]
Kontrollgruppe	17		2,2 % (0,5 – 4,5 %) [1,3 – 2,6 %]	2,2 % (0,5 – 4,5 %) [1,3 – 2,6 %]
p-Wert			0,5158	0,5562

Tabelle 21: Ergebnisse der Carboxyhämoglobinmessung von 557 Katzen dargestellt anhand der Untergruppen der Ätiologie.

n – Anzahl der Katzen, die an der jeweiligen Systemerkrankung litten; % – Prozentanteil der Katzen, deren Erkrankung durch die jeweilige Ätiologie hervorgerufen wurde; COHb – Carboxyhämoglobin; m – Median; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand.

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Angeborene Erkrankung	3	0,54	1,8 % (1,6 – 2,7 %) [1,6 – 2,7 %]	2,2 % (1,8 – 2,7 %) [1,8 – 2,7 %]
Degenerative Erkrankung	57	10,23	2,2 % (0,0 – 4,0 %) [1,6 – 2,7 %]	2,4 % (0,0 – 5,2 %) [1,8 – 2,9 %]
Immunologische Erkrankung	14	2,51	2,0 % (0,7 – 4,1 %) [1,5 – 3,2 %]	2,0 % (0,7 – 4,1 %) [1,5 – 3,2 %]
Inflammatorische/ Infektiöse Erkrankung	193	34,65	2,2 % (0,1 – 5,0 %) [1,6 – 2,6 %]	2,3 % (0,1 – 5,2 %) [1,6 – 2,8 %]
Neoplastische Erkrankung	68	12,21	2,3 % (0,6 – 5,0 %) [1,9 – 2,7 %]	2,4 % (0,7 – 5,0 %) [2,0 – 2,9 %]
Sonstige Ätiologie	89	15,98	2,2 % (0,0 – 3,9 %) [1,6 – 2,7 %]	2,3 % (0,0 – 3,9 %) [1,8 – 2,8 %]
Intoxikation	10	1,80	2,6 % (0,7 – 5,2 %) [1,6 – 3,7 %]	2,6 % (0,7 – 5,2 %) [1,6 – 3,7 %]
Trauma	5	0,90	2,3 % (1,3 – 3,6 %) [1,6 – 3,4 %]	2,4 % (1,3 – 3,6 %) [1,6 – 3,4 %]
Unbekannte Ätiologie	118	21,18	2,2 % (0,0 – 5,2 %) [1,7 – 2,6 %]	2,2 % (0,0 – 5,3 %) [1,7 – 2,6 %]

	n	%	Erster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]	Höchster COHb-Wert Median (min – max) [IQR]
Kontrollgruppe	17	100,00	2,2 % (0,5 – 4,5 %) [1,3 – 2,6 %]	2,2 % (0,5 – 4,5 %) [1,3 – 2,6 %]
p-Wert			0,9251	0,7634

Die höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen unterschieden sich nicht zwischen der Gesamtstudienpopulation (n = 557; Median 2,3 % (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %]) und den Kontrolltieren (Median 2,2 % (0,5 – 4,5 %) [IQR: 1,3 – 2,6 %]; p = 0,3120), den Kontrolltieren und den überlebenden Katzen (p = 0,3648) sowie den Kontrolltieren und den Katzen, die nicht überlebten (p = 0,2007).

Die medianen COHb-Konzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen jenen Tieren, die 3 oder 4 SIRS-Kriterien erfüllten (n = 58, Median 2,3 % (0,1 – 4,9 %) [IQR: 1,7 – 2,7 %] verglichen mit jenen Tieren, die 0 bis 2 erfüllten (n = 499, Median 2,3 % (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %]; p = 0,7908) bzw. verglichen mit der Kontrollgruppe (p = 0,2842).

Die höchsten je gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen Katzen mit einem Hämatokrit von 0,2 l/l oder höher (n = 527, Median 2,3 % (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %]) und Katzen mit einem Hämatokrit unter 0,2 l/l (n = 30, Median 2,3 % (0,0 – 5,2 %) [IQR: 1,7 – 3,0 %]; p = 0,6133). Auch zwischen Katzen mit erniedrigtem Hämatokrit (< 0,2 l/l) und der gesunden Kontrollpopulation (Median 2,2 % (0,5 – 4,5 %) [IQR: 1,3 – 2,6 %]) ergaben sich keine Unterschiede bezüglich der medianen maximalen COHb-Konzentrationen (p = 0,3294).

Zum Zeitpunkt der maximalen Carboxyhämoglobinkonzentration konnte kein signifikanter Unterschied in den COHb-Konzentrationen zwischen Katzen mit Blutung (n = 63; Median 2,4 % (0,2 – 4,9 %) [IQR: 1,9 – 2,9 %]) und jenen ohne Blutung gezeigt werden (n = 494; Median 2,3 % (0,0 – 5,3 %) [IQR: 1,7 – 2,8 %]; p = 0,1880). Auch zwischen Katzen mit Blutung und der gesunden Kontrollpopulation (Median 2,2 % (0,5 – 4,5 %) [IQR: 1,3 – 2,6 %]) ergaben sich

keine Unterschiede diesbezüglich ($p = 0,1891$). Eine Analyse der Unterschiede zwischen Katzen, die transfundiert wurden ($n = 4$) und jenen, die keine Transfusion erhielten ($n = 553$), erfolgte aufgrund der geringen Fallzahl nicht.

V. DISKUSSION

Ziel der vorliegenden Studie war die Beschreibung der Konzentrationen von Methämoglobin und Carboxyhämoglobin bei Hunden und Katzen, die an einer Klinik für innere Medizin vorgestellt wurden, die damit verbundenen Erkrankungen und pathologischen Zustände sowie den Zusammenhang der beiden Dyshämoglobine mit bestimmten Laborwerten und mit der Überlebensrate zu beschreiben.

In dieser retrospektiven Studie wurden 913 Hunde und 557 Katzen untersucht. Bei beiden Spezies unterschieden sich die höchsten gemessenen medianen Methämoglobinkonzentrationen nicht signifikant von jenen der jeweiligen Vergleichsgruppe. Auch bei Aufteilung der Studienpopulationen in überlebende und nicht überlebende Tiere unterschieden sich die maximalen Methämoglobinkonzentrationen weder bei Hunden noch bei Katzen innerhalb der Gruppen von jenen der Kontrolltiere.

Auch die höchsten bei den Hunden und Katzen gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen unterschieden sich nicht von jenen der jeweiligen Kontrolltiere. Wurden die Gesamtpopulationen beider Spezies wieder in überlebende und nicht überlebende Tiere aufgeteilt, so konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gefunden werden. Jene Hunde, die nicht überlebten, zeigten signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als die Kontrollhunde.

In einer Untersuchung an 695 humanen Patienten einer allgemeinen Krankenhauspopulation lagen die mittleren Methämoglobinkonzentrationen mit 0,44 % etwas unter den in der vorliegenden Studie gefundenen Konzentrationen von 0,8 % bei Hunden und 0,6 % bei Katzen (SHAPIRO et al., 1982). Eine andere Studie zeigte, dass 19,1 % aller Menschen einer allgemeinen Krankenhauspopulation Methämoglobinkonzentrationen über 1,5 % hatten, was in der Fachliteratur als Obergrenze für gesunde Personen gilt. Der Mittelwert der Methämoglobinkonzentrationen bei Patienten mit Methämoglobinämien über 2,0 % lag sogar bei 8,4 %. Die unter diesen Patienten vertretenen Erkrankungen umfassten das Autoimmun-Defizienz-Syndrom (AIDS), Lymphom, Leukämie, dermatologische Erkrankungen, gastrointestinale Erkrankungen,

Autoimmunerkrankungen, Herzerkrankungen, Lungenerkrankungen und Sepsis. Für viele der Patienten wurde allerdings nicht die zugrundeliegende Erkrankung, sondern die Medikation, z.B. Benzocain oder Dapson, als Ursache für die Methämoglobinämie angenommen (ASH-BERNAL et al., 2004). Da es keine allgemein anerkannten Referenzwerte für Dyshämoglobine bei Hund und Katze gibt, wurde keine derartige Analyse vorgenommen.

FAZEKAS und Kollegen (2012) berichten von medianen maximalen Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei humanen Patienten einer internistischen Intensivstation von 2,1 %, während MELLEY und Mitarbeiter ebenfalls in einer Intensivstation mediane maximale Konzentrationen von 1,29 % erhoben (MELLEY et al., 2007; FAZEKAS et al., 2012). Die Autoren beider Studien verglichen diese Ergebnisse nicht mit jeweils von ihnen getesteten Vergleichspersonen, sondern bezeichneten diese Konzentration als pathologisch erhöht basierend auf Studien aus den 1960ern und 1980ern, wobei die Ableitung der herangezogenen Referenzwerte zum Teil nicht nachzuvollziehen ist (COBURN et al., 1965; WALD et al., 1981). In der jüngeren Fachliteratur wurden obere Referenzwerte bei gesunden Nichtrauchern von 2,5 % erhoben. Empfehlungen basierend auf einer Umfrage in mehreren Krankenhäusern und Laboratorien nennen Richtwerte von bis zu 3,0 % bei Nichtrauchern und bis zu 10,0 % bei Rauchern (MARSHALL et al., 1995; DE SIQUEIRA et al., 1997). Veterinärmedizinische Studien, die Dyshämoglobinkonzentrationen einer Population mit mannigfaltigen Krankheitsbildern untersuchen, konnten im Rahmen der Literaturrecherche nicht identifiziert werden.

Die vorgelegten Ergebnisse stimmen demnach insofern mit jenen von FAZEKAS und Kollegen (2012), MELLEY und Kollegen (2007) und SHAPIRO und Kollegen (1982) überein, als dass bei den hier untersuchten heterogenen Patientenpopulationen keine erhöhten Dyshämoglobinkonzentrationen gefunden wurden.

Dass in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen Patienten und Vergleichstieren gefunden wurde, könnte daran liegen, dass sowohl Hunde als auch Katzen an sehr unterschiedlichen und auch unterschiedlich schwerwiegenden Erkrankungen litten.

Dafür spricht auch, dass beim Vergleich zwischen überlebenden und nicht überlebenden Hunden und Katzen signifikante Unterschiede festgestellt wurden.

Die Methämoglobinkonzentrationen der überlebenden Hunde waren bei der ersten Messung signifikant höher als jene der nicht überlebenden Hunde (0,7 % vs. 0,6 %). Im Gegensatz dazu konnte bei Katzen sowohl zum Zeitpunkt der ersten als auch der höchsten Messung eine signifikant niedrigere Methämoglobinkonzentration bei überlebenden Tieren als bei nicht überlebenden Tieren festgestellt werden (0,5 % vs. 0,6 % bzw. 0,5 % vs. 0,7 %).

Die Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Hunde, die überlebten, waren signifikant niedriger als jener, die nicht überlebten. Dies traf sowohl auf die Ergebnisse bei Vorstellung (median 3,0 % vs. 3,3 %) als auch auf die maximal gemessene COHb-Konzentrationen zu (3,1 % vs. 3,4 %). Bei der Katze konnten keine unterschiedlichen Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen überlebenden und nicht überlebenden Tieren festgestellt werden (2,2 % vs. 2,3 % bzw. 2,3 % vs. 2,4 %).

In der humanmedizinischen Literatur gibt es kaum Berichte über nicht-toxisch bedingte Methämoglobinämie und die damit einhergehenden Überlebenschancen. Bei Malariapatienten waren die Methämoglobinkonzentrationen bei nicht überlebenden signifikant höher als bei überlebenden (im Mittel 2,0 % vs. 1,1 %), was dem Ergebnis der Katzen in der vorliegenden Studie entspricht (YEO et al., 2013). Patienten mit Lungenembolie, die verstarben, hatten ebenfalls signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen als jene, die überlebten (median 0,8 % vs. 0,2 %) (KAKAVAS et al., 2015). Diese Erkenntnisse ließen sich dadurch erklären, dass eine höhere Methämoglobinkonzentration auf eine höhere oxidative Belastung des Körpers hindeutet, was wiederum Überlebenschancen mindern könnte (WRIGHT et al., 1999). Dass überlebende Hunde signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen aufwiesen als nicht überlebende Hunde, war ein unerwartetes Ergebnis und eine plausible Erklärung dafür konnte nicht gefunden werden.

Die bei den caninen Carboxyhämoglobinkonzentrationen gefundenen Unterschiede sind mit den Ergebnissen mehrerer humanmedizinischer Studien vereinbar. So zeigten etwa an Malaria erkrankte Patienten, die überlebten, signifikant niedrigere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als jene Patienten, die verstarben (YEO et al., 2013). Ebenso hatten überlebende Patienten einer pädiatrisch-onkologischen Intensivstation signifikant niedrigere Konzentrationen als Kinder, die nicht überlebten (1,2 % vs. 1,5 %) (SHAHIN et al., 2000). Überlebende Patienten mit septischem Schock wiesen signifikant niedrigere

Carboxyhämoglobinkonzentrationen auf als jene, die nicht überlebten (LIU et al., 2003). In einer weiteren Untersuchung wurden bei überlebenden Patienten einer Intensivstation ebenfalls signifikant niedrigere maximale Carboxyhämoglobinkonzentrationen dokumentiert als bei nicht überlebenden Patienten (1,8 % vs. 1,5 %). In dieser Studie stellten die Autoren darüber hinaus fest, dass überlebende höhere minimale COHb-Konzentrationen als nicht überlebende hatten (0,8 % vs. 0,6 %) (MELLEY et al., 2007). Zum gleichen Ergebnis kamen FAZEKAS und Kollegen (2012), die bei Intensivpatienten ebenfalls statistisch signifikant höhere minimale COHb-Konzentrationen bei überlebenden feststellen konnten (FAZEKAS et al., 2012). Im Gegensatz zur vorliegenden Studie lagen bei FAZEKAS und Kollegen (2012) jedoch keine Unterschiede in den maximalen COHb-Konzentrationen vor (FAZEKAS et al., 2012).

Diesen Untersuchungen stehen Studien gegenüber, wonach es keine signifikanten Unterschiede zwischen überlebenden und verstorbenen Patienten gab (MONCURE et al., 1999) oder überlebende Patienten tendenziell, aber nicht statistisch signifikant, höhere COHb-Konzentrationen hatten als nicht überlebende (1,85 % vs. 1,39 %) (NATHANSON & MOHSENFAR, 1999). KAKAVAS und Kollegen (2015) fanden signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei überlebenden Patienten mit Lungenembolie als bei jenen, die nicht überlebten (median 1,25 % vs. 1,15 %) (KAKAVAS et al., 2015). Entsprechende Studien in der Veterinärmedizin sind dem Autor nicht bekannt.

Widersprüchliche Resultate unterschiedlicher Untersuchungen erklärt man sich durch die teils protektive, teils schädigende Wirkung einer Hämoxygenase-1-Induktion. Die entstehenden Gallepigmente und Kohlenmonoxid sind in mäßigen Konzentrationen als protektiv gegenüber Oxidantien einzustufen, während bei einer Enzymüberaktivierung derart viel Eisen frei werden könnte, dass die schädigenden (oxidativen) Wirkungen überwiegen (SUTTNER & DENNERY, 1999; FORESTI et al., 2008; TAKAKI et al., 2010). Alternativ könnten widersprüchliche Ergebnisse durch unterschiedliche Sauerstoffgabe zustande gekommen sein (KAKAVAS et al., 2015).

Die Dyshämoglobinkonzentrationen waren sowohl in der eigenen als auch in den zuvor genannten vergleichbaren Studien im sehr niedrigen Bereich. Sofern Unterschiede zwischen überlebenden und nicht überlebenden vorlagen, waren diese so minimal, dass Dyshämoglobine im Rahmen von nicht durch äußere Gifte

entstandenen Erkrankungen kaum geeignet sein dürften, eine Prognose bezüglich der Überlebenswahrscheinlichkeit zu stellen (SHAHIN et al., 2000; MELLEY et al., 2007; FAZEKAS et al., 2012; YEO et al., 2013; KAKAVAS et al., 2015).

Betrachtet man Studien, die sich mit toxikologischen Krankheitsbildern beschäftigten, sind die erhobenen Daten bezüglich prognostischer Relevanz ebenfalls nicht eindeutig. MOSTAFAZADEH und FARZANEH (2011) beschrieben, dass bei Vergiftungen mit dem Rodentizid Aluminiumphosphid Patienten, die überlebten, einen signifikant niedrigeren Methämoglobinspiegel hatten als Patienten, die nicht überlebten (2,4 % vs. 15,2 %). Die in dieser Studie erhobenen Methämoglobinkonzentrationen alleine werden in der Regel nicht mit Todesfällen in Verbindung gebracht. Obwohl der tödliche Mechanismus von Aluminiumphosphid nicht durch die Methämoglobinbildung verursacht wird, könnte die Methämoglobinkonzentration indirekt Aufschluss über die Menge des aufgenommenen Giftes und damit auf die Überlebenschance geben. (MOSTAFAZADEH & FARZANEH, 2011). Im Gegensatz dazu waren die Methämoglobinkonzentrationen bei Patienten, die nach Dapsonüberdosierung starben tendenziell höher als bei überlebenden. Die Unterschiede waren nicht statistisch signifikant (PARK et al., 2010).

Ähnlich konträr sind entsprechende Angaben bei Kohlenmonoxidvergiftungen. In einer Untersuchung an humanen Patienten mit Rauchgasvergiftung konnte kein Unterschied bezüglich der COHb-Konzentrationen bei überlebenden (21,7 %) und nicht überlebenden Personen (25,2 %) festgestellt werden (CEVIK et al., 2006). In einer anderen Untersuchung hatten Patienten, die eine Kohlenmonoxidvergiftung überlebten, signifikant niedrigere COHb-Konzentrationen als nicht überlebende (23,1 % vs. 32,1 %). Dennoch waren die Streuung der Werte derart weit und überlappend, dass es den Autoren nicht möglich war, einen Grenzwert zu definieren, anhand dessen sich Todesfälle vorhersagen ließen (HAMPSON & HAUFF, 2008). Als mögliche Ursachen für die schlechte Anwendbarkeit von COHb als prognostischer Faktor bei Kohlenmonoxidvergiftungen kommen unterschiedlich lange Zeitintervalle zwischen Entfernung von der Brandstätte und Messung der Carboxyhämoglobinkonzentrationen bzw. die unterschiedliche Sauerstoffadministration bei einzelnen Patienten in Frage. Zusätzlich besitzt CO eine direkte hemmende Wechselwirkung mit der mitochondrialen Atmungskette, die zu einer zellulären Energieverarmung führt (WIDDOP, 2002; ALONSO et al.,

2003; IHEAGWARA et al., 2007; HAMPSON & HAUFF, 2008).

Um mögliche Assoziationen zwischen Krankheit und erhöhten Dyshämoglobinkonzentrationen besser identifizieren zu können, wurden in der vorliegenden Studie die allgemeinen Patientenpopulationen von Hunden und Katzen in Untergruppen entsprechend dem von der Erkrankung betroffenen Organsystem und der zugrundeliegenden Ätiologie eingeteilt. Sämtliche Vergleiche mit gesunden Hunden und Katzen in allen Kombinationen, Organsysteme, Ätiologien, Hunde, Katzen, erste und höchste Messung, Methämoglobin und Carboxyhämoglobin, ergaben keine statistisch signifikanten Unterschiede zu den Kontrolltieren der jeweiligen Spezies.

Vergleicht man nun die Subpopulationen anhand der betroffenen Organsysteme untereinander, so ergibt sich lediglich bei den maximalen Methämoglobinkonzentrationen der Katzen ein signifikanter Unterschied. Katzen mit Erkrankungen des Verdauungsapparates wiesen signifikant niedrigere Methämoglobinkonzentrationen auf als Katzen mit Erkrankungen des Harnapparates. Alle weiteren Vergleiche zwischen den einzelnen Organsystemen untereinander ergaben weder für Methämoglobin noch für Carboxyhämoglobin bei den Hunden noch bei den Katzen signifikante Unterschiede.

Im Gegensatz dazu gibt es in der veterinär-, aber vor allem der humanmedizinischen Literatur Zusammenhänge zwischen einigen der hier dokumentierten Erkrankungen und erhöhten Dyshämoglobinkonzentrationen, die im Folgenden diskutiert werden sollen.

Von den 293 Hunden und 167 Katzen, die an gastrointestinalen Erkrankungen litten, wurde der Großteil wegen Durchfall, Erbrechen, Anorexie, Regurgitieren oder darmassoziierten Umfangsvermehrungen vorgestellt. Bei den Tieren, bei denen eine eindeutige Diagnose gestellt wurde, kamen am häufigsten Pankreatopathien vor.

Die Katzen in dieser Untergruppe hatten signifikant niedrigere Methämoglobinkonzentrationen als Katzen mit urologischen Erkrankungen. Dies steht im Kontrast zu zahlreichen Berichten in der Humanmedizin, wonach die Methämoglobinkonzentrationen von Kindern zwischen einem und sechs Monaten bei akuten Durchfällen bis zu 30,9 % betrugen. Dabei zeigten die betroffenen Kinder zum Teil sehr schwere Symptomatik (POLLACK & POLLACK, 1994; ANAND & APPACHI, 2006; RISHI & CHAUDHRY, 2011). Als

Pathomechanismus wird die begleitende Dehydratation und Azidose in Kombination mit der verminderten Aktivität der Cytochrom-b-5-Reduktase bei Kleinkindern, der höheren Anfälligkeit des fetalen Hämoglobins für oxidative Schäden und/oder eine verminderte Aktivität der bakteriellen Nitritreduktase und die daraus folgende Anhäufung von Nitrit im Darmlumen angenommen (WRIGHT et al., 1999; ANAND & APPACHI, 2006).

Bezüglich Pankreatitis fanden ARUMUGAM und Kollegen (2011) signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen bei Personen mit chronischer Pankreatitis verglichen mit gesunden Vergleichspersonen (3,9 % vs. 1,4 %) und signifikant höhere Konzentrationen bei jenen Patienten mit kalzifizierender chronischer Pankreatitis verglichen mit jenen ohne kalzifizierende Komponente (15,1 % vs. 3,9 %) (ARUMUGAM et al., 2011). Auch die Carboxyhämoglobinkonzentrationen waren bei Patienten einer Intensivstation, die an gastrointestinalen Erkrankungen litten, tendenziell höher als bei anderen Erkrankungen, wobei dies nicht statistisch untersucht wurde (FAZEKAS et al., 2012). Die Ursache hierfür könnte die gastrointestinalen Erkrankungen zugrundeliegenden Entzündungsreaktion sein (OWENS, 2010).

Dass sich die Dyshämoglobinkonzentrationen von Hunden und Katzen mit Magendarmbeschwerden nicht von den jeweiligen Kontrolltieren unterschieden, könnte daran liegen, dass die Krankheitsbilder, die in dieser Untergruppe zusammengefasst wurden, recht unterschiedlich waren. Insbesondere könnten sich andere Resultate ergeben, wenn Jungtiere mit schweren Brechdurchfällen gesondert untersucht worden wären.

Neunzehn Hunde und sechzehn Katzen litten an Hepatopathien unterschiedlicher Ursachen. In der Humanmedizin stehen Lebererkrankungen mit Methämoglobinämien in Verbindung. In einem Bericht wurde bei einem Patienten im Rahmen eines Hepatitis-E-induzierten Leberversagens bei gleichzeitig vorliegender G6PD-Defizienz eine Methämoglobinkonzentration von 16,8 % festgestellt (AU et al., 2011). GEETHA und Kollegen (2007) berichteten über signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen bei Zirrhosepatienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen (24,35 % vs. 19,73 %). Zu beachten ist dabei, dass die Konzentrationen auch bei den gesunden Probanden weit über den üblicherweise als normal akzeptierten Werten von etwa 1,0 % beim Menschen lagen. Die Autoren diskutieren die Bedeutung dieses auffälligen Befundes jedoch

nicht (GEETHA et al., 2007). Andere Untersuchungen berichten von signifikant höheren COHb-Konzentrationen bei Zirrhosepatienten verglichen mit gesunden Kontrollpersonen (1,0 % vs. 0,6 % bzw. 2,10 % vs. 0,98) (DE LAS HERAS et al., 2003; EL-DIN BESSA et al., 2012; SUN et al., 2012).

Dass keine entsprechenden Resultate in der vorliegenden Untersuchung gefunden wurden, könnte wie bereits besprochen an der Inhomogenität der Krankheitsbilder innerhalb der Untergruppe oder in diesem Fall auch an der geringen Patientenzahl liegen.

Hämatologische Erkrankungen traten in der vorliegenden Studie bei 25 Hunden und zehn Katzen auf. Im Gegensatz zu den hier präsentierten Ergebnissen gibt es in der veterinärmedizinischen Literatur Fallberichte über Methämoglobinämien in Zusammenhang mit hämatologischen Erkrankungen. Diese Berichte beschreiben überwiegend Hunde und Katzen, die an angeborenen Enzymdefekten der Methämoglobinreduktase oder einer Mutation des Cytochrom-b-5-Gens litten. In diesen Fällen lagen die Methämoglobinkonzentrationen mit etwa 20,0 – 50,0 % stets weit über den höchsten in der vorliegenden Studie gefundenen (HARVEY et al., 1974; LETCHWORTH et al., 1977; ATKINS et al., 1981; HARVEY et al., 1991; HARVEY et al., 1994; FINE et al., 1999; LOVE & SINGER, 2013; MCKENNA et al., 2014). In der vorliegenden Untersuchung waren die Methämoglobinkonzentrationen bei keinem Tier in einem Bereich, der einen Verdacht auf einen Enzymdefekt zugelassen hätte. Auch wenn es einzelne solcher Tiere gegeben hätte, wäre aufgrund der Inhomogenität auch innerhalb der Untergruppen vermutlich kein statistisch signifikanter Unterschied zu anderen Untergruppen zu verzeichnen gewesen.

Des Weiteren ergab eine Untersuchung, dass bei experimentell mit *Babesia gibsoni* (*B. gibsoni*) infizierten Hunden die Methämoglobinkonzentrationen signifikant höher waren als bei Kontrolltieren (1,24 % vs. 0,70 %). Die Konzentration stieg mit der Parasitenlast an (MURASE et al., 1996). Im Gegensatz dazu fanden TAYLOR und Mitarbeiter bei natürlich mit *B. gibsoni* infizierten Hunden keine signifikante Erhöhung der Methämoglobinkonzentrationen, aber signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als bei Kontrollhunden (3,0 % vs. 1,1 %). Dabei waren 80 % der infizierten Hunde gleichzeitig anämisch (TAYLOR et al., 1991). Die Erhöhung der Carboxyhämoglobinkonzentrationen könnte somit mit einer stattgefundenen Hämolyse in Zusammenhang stehen, wie es auch in der

Humanmedizin dokumentiert ist, oder durch die Entzündungsreaktion, die mit der Babesiose einhergeht (TAYLOR et al., 1991; SEARS et al., 2001; OWENS, 2010). Erhöhte Methämoglobinkonzentrationen könnten durch Hämolyse und anschließende Oxidation des zellfreien Hämoglobins hervorgerufen werden, da die reduzierenden Enzyme, die vor Methämoglobinämie schützen, ihre Funktion nur intrazellulär wahrnehmen können (UMBREIT, 2007). Obwohl auch in der vorliegenden Studie Hunde mit Babesiose bzw. Tiere mit hämolytischen Erkrankungen eingeschlossen waren, dürfte die Inhomogenität der Erkrankungen in dieser Untergruppe dazu geführt haben, dass entsprechende Unterschiede nicht aufscheinen. Eine engere Eingrenzung der Krankheitsbilder könnte zu anderen Ergebnissen führen.

In der Humanmedizin gibt es deutlich mehr Berichte über Enzymdefekte, die zu Methämoglobinbildung führen, als in der Veterinärmedizin. Verschiedene Enzymdefekte sind als Auslöser bekannt. Dazu gehören beispielsweise die G6PD-Defizienz, bei der es allerdings in erster Linie zu Hämolyse kommt (SCHUURMAN et al., 2009; TITHERADGE et al., 2011). Bei der Methämoglobin-Reduktase-Defizienz hingegen steht die Methämoglobinämie im Vordergrund. Diese betrug in unterschiedlichen Fallberichten bis 38,0 % (FERMO et al., 2008; KEDAR et al., 2008; PERCY et al., 2012; DOMBOURIAN et al., 2015).

Beim Menschen sind einige weitere hämatologische Erkrankungen bekannt, die im Vergleich zu gesunden Personen zu erhöhten Dyshämoglobinkonzentrationen führen. Erhöhte Methämoglobinkonzentrationen bis zu 13,6 % wurden in Zusammenhang mit Thalassämien oder nach medikamenteninduzierter Hämolyse beobachtet (ALLEN et al., 2012; DEVLIN & MORGAN, 2012; YEO et al., 2013). Des Weiteren sind hier die Hämoglobinopathien zu erwähnen, bei denen die Hämoleküle infolge von Punktmutationen so verändert sind, dass dreiwertige Eisenmoleküle nur mehr schlecht reduziert werden und so zu Methämoglobinämien führen können (BENTO et al., 2013). Erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen von bis zu 10 % waren mit Sichelzellerkrankheit, Thalassämie, immunmediierter Hämolyse und Malaria assoziiert (ENGEL et al., 1971; FUNK & CLAY, 2007; HAMPSON, 2007; DEVLIN & MORGAN, 2012; YEO et al., 2013).

Unter den Erkrankungen des Respirationstraktes waren sowohl solche der oberen

als auch der unteren Atemwege (v. a. Bronchopneumonien) und der gesamten Atemwege vertreten.

Im Gegensatz zu den hier gefundenen Resultaten ist beim Menschen ein Zusammenhang zwischen respiratorischen Erkrankungen und erhöhten Carboxyhämoglobinkonzentrationen dokumentiert. Diese waren in einer Studie bei Patienten mit Pneumonie signifikant höher als bei gesunden Kontrollpersonen. Bei beiden Gruppen lagen die medianen Werte unter 2,0 % und der Unterschied zwischen den Gruppen war demnach gering (CORBACIOGLU et al., 2013). In einer anderen Studie waren die COHb-Konzentrationen von Asthmapatienten während eines akuten Schubes, Patienten mit Pneumonie im Frühstadium und Patienten mit interstitieller pulmonaler Fibrose signifikant höher als bei gesunden Probanden. Erkrankte Personen wiesen mit Mittelwerten von 1,1% keine pathologischen Konzentrationen auf und unterschieden sich nur unwesentlich von denen der Vergleichsgruppe (Mittelwert 0,6 %) (YASUDA et al., 2002). KURLANDSKY (2013) fand in einer Untersuchung ebenfalls statistisch signifikante COHb-Unterschiede zwischen symptomatischen und asymptomatischen Asthma- und Rhinitispatienten. Die entsprechenden Konzentrationen bei symptomatischen Asthmatikern lagen durchschnittlich bei 4,8 % und bei symptomatischen Rhinitispatienten bei 7,3 %. Bei asymptomatischen Patienten lagen sie durchschnittlich bei maximal 1,5 % (KURLANDSKY, 2013). In einer ähnlichen Studie wurde ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit zystischer Fibrose (mittlere COHb-Konzentration 5,9 %) und Kontrollpersonen (durchschnittlich 0,08 %) festgestellt (KURLANDSKY et al., 2009). Eine Studie, die den Zusammenhang zwischen pulmonaler Embolie und Dyshämoglobinkonzentrationen untersuchte, ergab mittlere Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen, die mit 1,41 % und 0,57 % innerhalb der als normal akzeptierten Grenzen lagen. Es konnte ein schwacher signifikanter Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der Erkrankung gemessen am Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score und den Carboxyhämoglobinkonzentrationen festgestellt werden. Zwischen dem Erkrankungsgrad und der Methämoglobinkonzentration bestand ein stärker ausgeprägter signifikanter Zusammenhang. Insbesondere kardiovaskulär instabile Patienten wiesen höhere Methämoglobinkonzentrationen auf (KAKAVAS et al., 2015).

Die Krankheitsbilder, die in den genannten Studien untersucht wurden, haben zum

Großteil mit Entzündungsreaktionen im engeren oder weiteren Sinne zu tun. Eine mögliche Ursache für die Assoziation zwischen respiratorischen Erkrankungen und erhöhten Carboxyhämoglobinkonzentrationen könnte somit in der Rolle der HO-1 bei allgemeinen entzündlichen Geschehen begründet sein (OWENS, 2010). In der Literatur gibt es Hinweise, dass die HO-1 im Lungengewebe und in den oberen Atemwegen vermehrt exprimiert wird. Dies könnte den Zusammenhang bedingen (HORVÁTH et al., 1998; YAMAYA et al., 1998). Den Zusammenhang zwischen Methämoglobin und Lungenembolie erklären KAKAVAS und Kollegen (2015) durch eine vermehrte Stickstoffmonoxidproduktion angesichts einer Beeinträchtigung der kardiovaskulären Funktion, welche die Methämoglobinsynthese begünstigt (KAKAVAS et al., 2015).

Dass in der vorliegenden Untersuchung derartige Assoziationen nicht gefunden werden konnten, könnte damit zusammenhängen, dass hinter den Erkrankungen der eigenen Populationen mannigfaltigere Ätiologien standen als bei jenen, die in der Humanmedizin untersucht wurden.

Zu den in der vorliegenden Untersuchung dokumentierten urologischen Erkrankungen gehörten akute und chronische Nierenleiden genauso wie Erkrankungen der unteren Harnwege. Die Methämoglobinkonzentrationen der Katzen in dieser Untergruppe waren signifikant höher als bei Katzen mit gastrointestinalen Erkrankungen, unterschieden sich aber nicht von jenen der Kontrolltiere.

In der Humanmedizin lagen in einer Studie an Intensivpatienten die Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei jenen Personen, die an Nierenerkrankungen litten, höher als die Konzentrationen der meisten Patienten mit anderen Erkrankungen. Hierbei wurde die statistische Signifikanz nicht geprüft (FAZEKAS et al., 2012). In einer weiteren Untersuchung war bei kritisch kranken Ventilationspatienten, die an Nierenversagen litten, der Kohlenmonoxidgehalt in der Ausatemungsluft signifikant höher als bei Patienten, die kein Nierenversagen hatten (SCHARTE et al., 2006). Rückschlüsse auf die vorliegende Studie sind hierbei allerdings nur mit Vorbehalt zu ziehen, da die Frage nach der Korrelation zwischen ausgeatmetem CO und den COHb-Konzentrationen im Blut umstritten ist (CHAN et al., 1998; SCHARTE et al., 2000; DE LAS HERAS et al., 2003). Zu Methämoglobin konnten keine Untersuchungen mit Bezugnahme auf urologische Erkrankungen gefunden

werden. Auch in der veterinärmedizinischen Literatur gibt es nach Wissen des Autors keine entsprechenden Berichte für beide Dyshämoglobine. Allerdings konnten in einer Untersuchung bei Katzen mit chronischen Nierenerkrankungen keine erhöhten Heinzkörperzahlen festgestellt werden (CHRISTOPHER, 1989).

Neunundneunzig Hunde und 55 Katzen litten an gleichzeitiger Erkrankungen mehrerer Organsysteme. Unter den Hunden fanden sich unter anderem Patienten mit Sepsis und disseminierter intravasaler Koagulopathie (disseminated intravascular coagulopathy, DIC), Multiorganversagen nach Schlangenbiss, Pankreatitis und epileptiformen Anfällen, Cholangitis und Polyarthritiden oder chronische Nierenerkrankungen und Pankreatopathien.

Bei den Katzen kamen am häufigsten Kombinationen mit chronischer Nierenerkrankung, Kardiomyopathie, Magendarmkrankungen und Diabetes mellitus vor. Daneben gab es Patienten, die im Rahmen einer Sepsis mehrere Organdefizienzen aufwiesen.

ARGUEDAS und Kollegen (2005) untersuchten Leberzirrhosepatienten und verglichen dabei jene, deren Verlauf durch das hepatopulmonale Syndrom kompliziert wurde, mit jenen, die keine respiratorische Beteiligung zeigten. Dabei wurde eine signifikant höhere COHb-Konzentration bei ersteren gefunden (1,81 % vs. 1,18 %) (ARGUEDAS et al., 2005). Eine andere Forschergruppe berichtete, dass Zirrhosepatienten mit Aszites signifikant höhere COHb-Spiegel hatten als jene ohne Aszites (1,2 % vs. 0,8 %) und Zirrhosepatienten mit spontaner bakterieller Peritonitis signifikant höhere COHb-Konzentrationen als jene ohne bakterielle Peritonitis (1,9 % vs. 1,0 %), und als Vergleichspersonen (0,6 %) (DE LAS HERAS et al., 2003). Eine mögliche Erklärung dafür wäre die gesteigerte HO-1 Aktivität und dadurch Carboxyhämoglobinbildung beim Auftreten mehrerer Krankheitsprozesse zur gleichen Zeit. In der veterinärmedizinischen Literatur existieren nach Wissen des Autors keine Berichte über Erkrankungen mit komplexen Organbeteiligungen und Dyshämoglobinkonzentrationen.

Die kardiovaskulären Erkrankungen in der vorliegenden Untersuchung waren sehr breit gefächert und schlossen auch kongestives Herzversagen und kardiogenen Schock ohne Dokumentation der zugrundeliegenden Herzerkrankung ein.

KOBAYASHI und Kollegen (2015) fanden bei Nichtrauchern mit akutem koronarem Syndrom minimal, aber signifikant, höhere

Carboxyhämoglobinkonzentrationen als bei Nichtrauchern ohne kardiovaskuläre Erkrankung. Dabei argumentierten die Autoren, dass die HO-1 induziert wurde, um den Körper mittels Kohlenmonoxid vor ischämischen Schäden zu schützen (KOBAYASHI et al., 2015). In einer retrospektiven Analyse an 120 Katzen wurde ähnlich zu den vorliegenden Ergebnissen bei Katzen mit Kardiomyopathien keine vermehrte Heinzkörperbildung festgestellt. Allerdings wurden die Methämoglobinkonzentrationen in dieser Studie nicht untersucht (CHRISTOPHER, 1989). Zu Methämoglobin und kardiovaskulären Erkrankungen konnten ebenso keine Publikationen lokalisiert werden wie veterinärmedizinische Literatur zu diesem Thema.

Die Patientenzahlen in dieser Untergruppe waren relativ gering. Eine prospektive Studie an Hunden mit Herzerkrankungen wäre zur Verifizierung der Ergebnisse von SCHARTE und Kollegen (2006) bei Hunden nötig.

Unter den endokrinologischen Erkrankungen waren Nebennierenrindendysfunktionen gefolgt von Diabetes mellitus am häufigsten vertreten. Unter den Diabetikern litten sechs Hunde und neun Katzen an einer diabetischen Ketoazidose.

In der Humanmedizin ist bekannt, dass Diabetiker im Vergleich zu gesunden Personen signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen aufweisen (LEONCINI et al., 2008; MOUSSA, 2008). Berichte, die sich mit endokrinologischen Erkrankungen und Dyshämoglobinen beim Tier beschäftigen, konnten nicht gefunden werden. Allerdings gibt es Berichte über Katzen mit Diabetes mellitus, die insbesondere, aber nicht ausschließlich, bei Vorliegen einer Ketose oder Ketoazidose, erhöhte Heinzkörperzahlen im Blut aufwiesen, was auf die Wirkung von Prooxidantien zurückgeführt wurde (CHRISTOPHER, 1989; CHRISTOPHER et al., 1995; BRUSKIEWICZ et al., 1997). Obwohl in diesen Studien die Methämoglobinfraktionen nicht untersucht wurden, wäre es denkbar, dass neben Heinzkörpern auch Methämoglobinbildung stattgefunden haben könnte, da beide Veränderungen Folgen von oxidativem Stress sein können (HARVEY et al., 1986; WRIGHT et al., 1999; CLARO et al., 2006). In der vorliegenden Studie wurde keine pathologisch vermehrte Dyshämoglobinbildung bei endokrinologischen Erkrankungen, weder bei Hund noch Katze, festgestellt, was an der Heterogenität der Population liegen könnte.

Die häufigsten neurologische Symptome unter den Hunden und Katzen in der

vorliegenden Studie waren epileptiforme Anfälle und Wesensveränderungen mit dem Verdacht auf Aufnahme ZNS-wirksamer Substanzen.

In der Humanmedizin wird über erhöhte Methämoglobinkonzentrationen bei neurologischen Defiziten lediglich im Zusammenhang mit der Methämoglobinreduktase-Defizienz vom Typ II berichtet. Bei dieser Form liegt nicht eine auf die erythrozytäre Isoform beschränkte, sondern eine systemische Enzymdefizienz vor, wodurch es insbesondere im Gehirn zu Lipidperoxidation kommt. Daraus resultieren neben Methämoglobinämie mitunter schwere progressive geistige Behinderung und körperliche Defizite wie Mikrozephalie, Hydrozephalus und Spastizität (TOELLE et al., 2004; UMBREIT, 2007; PERCY et al., 2012). In der Veterinärmedizin ist ein Zusammenhang zwischen diesem Enzymdefekt und neurologischen Defiziten nach Wissen des Autors bislang nicht beschrieben.

Im Anschluss an die erkrankten Organsysteme wurden in der vorliegenden Studie die unterschiedlichen zugrundeliegenden Ätiologien im Hinblick auf die Dyshämoglobinkonzentrationen der jeweiligen Patienten analysiert. Dabei konnten keinerlei statistisch signifikante Unterschiede zwischen den einzelnen Untergruppen noch im Vergleich mit den gesunden Vergleichstieren gefunden werden. Dies galt für beide Dyshämoglobine und für Hunde ebenso wie für Katzen.

Die Gruppe der angeborenen Erkrankungen umfasste zehn Hunde und drei Katzen. Diese litten unter anderem an einem portosystemischen Shunt, Brachyzecephalensyndrom oder anderen Missbildungen.

Angeborene Erkrankungen, die beim Menschen mit Methämoglobinämie vergesellschaftet sind, sind Thalassämien (ALLEN et al., 2012), Cytochrom-b-5-Reduktase-Defizienz (PERCY et al., 2012; LEVINE et al., 2013; RAWA et al., 2013), Hämoglobinopathien vom Typ M, bei denen entstandenes Methämoglobin nur schwer wieder zu Hämoglobin reduziert werden kann (BENTO et al., 2013; MARKS et al., 2013), und weitaus seltener die Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz (SCHUURMAN et al., 2009; TITHERADGE et al., 2011). Für die Cytochrom-b-5-Reduktase bzw. für Cytochrom-b-5 sind auch in der veterinärmedizinischen Literatur Defekte dokumentiert (LETCHWORTH et al., 1977; ATKINS et al., 1981; HARVEY et al., 1994; FINE et al., 1999; LOVE & SINGER, 2013; MCKENNA et al., 2014). Auffällig ist, dass bei diesen

Publikationen die Methämoglobinkonzentrationen deutlich höher als jeglicher bei gesunden Individuen dokumentierter Wert waren. In der vorliegenden Untersuchung handelt es sich bei den angeborenen Erkrankungen um sehr unterschiedliche Krankheiten. Keine davon stellt einen Enzymdefekt dar, wodurch es nicht verwundert, dass analoge Erhöhungen der Methämoglobinkonzentrationen in der vorliegenden Studie nicht festgestellt wurden.

Angeborene Erkrankungen des Menschen, bei denen erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen beschrieben wurden, sind zystische Fibrose und Sichelzellanämie. Bei erster Erkrankung wird diskutiert, dass es durch eine lokal vermehrte OH-1-Expression zu einer Erhöhung der Konzentrationen kommt, während bei der Sichelzellanämie hämolytische Vorgänge zugrunde liegen (SEARS et al., 2001; KURLANDSKY et al., 2009). Vergleichbare Erkrankungen kamen in der hier untersuchten Subpopulation ebenfalls nicht vor.

Die Untergruppe der immunologischen Erkrankungen umfasste eine Vielzahl von Krankheitsbildern, darunter immunmedierte hämolytische Anämien und Thrombozytopenien und felines Asthma.

Im Gegensatz zu den Resultaten der vorliegenden Untersuchung fand KURLANDSKY (2013) bei Patienten mit nicht kontrolliertem Asthma und symptomatischer allergischer Rhinitis signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als bei Patienten mit kontrolliertem Asthma und nicht symptomatischer allergischer Rhinitis (KURLANDSKY, 2013). Auch YASUDA und Kollegen kamen zu dieser Aussage bei Asthmapatienten (YASUDA et al., 2002). Als mögliche Ursache kommt eine vermehrte HO-1 Expression in den oberen Atemwegen und in der Lunge in Frage (HORVÁTH et al., 1998; YAMAYA et al., 1998).

KAWASUMI und Kollegen (2013) vermuteten bei einer Patientin mit systemischem Lupus erythematoses, die nach Sulfonamidgabe eine Methämoglobinämie entwickelte, eine immunologische Beteiligung in deren Entstehung. Berichten zufolge übernimmt das Cytochrom-b-5/Cytochrom-b-5-Reduktase-System auch die Metabolisierung von Sulfonamiden. Bei systemischem Lupus könnte es zu Antikörperbildung gegen dieses Enzymsystem gekommen sein (KAWASUMI et al., 2013). Allerdings können Sulfonamide auch alleine Methämoglobinämien verursachen. Die Patientin in genannter Studie

zeigte eine Hämolyse. Daher kann nicht abschließend beurteilt werden, ob bzw. in welchem Ausmaß die Immunpathologie zur Methämoglobinämie beigetragen hat. Einem Fallbericht zufolge entwickelte ein Mann nach Einnahme eines β -Lactam-Antibiotikums in Kombination mit einem β -Lactamase-Hemmer eine immunmedierte hämolytische Anämie. Seine Methämoglobinkonzentration lag bei 9,5 %, seine Carboxyhämoglobinkonzentration bei 4,7 % (DEVLIN & MORGAN, 2012). Laut einem anderen Bericht entwickelte ein Mann nach Antibiotikagabe eine immunmedierte hämolytische Anämie mit einer Carboxyhämoglobinkonzentration von 9,7 % (HAMPSON, 2007). Eine Frau entwickelte nach Lebertransplantation eine Immunreaktion, die zu Hämolyse und in weiterer Folge zu einem Anstieg der Carboxyhämoglobinkonzentration auf 8,9 % führte (FUNK & CLAY, 2007).

Unter den Patienten, die in der vorliegenden Studie an immunologischen Erkrankungen litten, waren nur wenige Tiere mit immunhämolytischen Störungen vertreten. Patienten, die bei der Cooximetriemessung eine Bilirubinkonzentration von 34,2 $\mu\text{mol/l}$ oder höher aufwiesen, wurden aus der Studie ausgeschlossen, da Berichten zufolge erhöhte Bilirubinkonzentrationen zu fälschlicherweise erhöhten Methämoglobinkonzentrationen führen können. Bei diesen Untersuchungen lagen die Bilirubinkonzentrationen mit 180 – 831 $\mu\text{mol/l}$ im bemerkenswert hohen Bereich (ZWART et al., 1986; BEALL & MOORTHY, 1989; LAMPERT & BRANDT, 1993). Dieser Effekt kann eliminiert werden, indem für Analysen der Methämoglobinkonzentrationen auf die Wellenlängen zwischen 480 und 510 nm verzichtet wird (ZWART et al., 1986; BRUNELLE et al., 1996). Da Siemens Healthcare Diagnostics GmbH. die Wellenlängen, die für den Rapid Point verwendet werden, nicht veröffentlicht, wurden in der vorgelegten Studie alle Patienten mit Bilirubinkonzentrationen von 34,2 $\mu\text{mol/l}$ oder darüber ausgeschlossen, um mögliche Interferenzen auszuklammern. Laut Herstellerangaben stellt zwar eine Bilirubinkonzentration von bis zu 684,2 $\mu\text{mol/l}$ keine Interferenz für die Cooximetriemessung dar. Dies ist so zu interpretieren, dass die mögliche Beeinflussung der Carboxy- und Methämoglobinkonzentrationen durch Bilirubinkonzentrationen bis zu diesem Wert weniger als 1 % beträgt (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS). Beeinträchtigungen von bis zu 1 % bei derart niedrigen Dyshämoglobinkonzentrationen hätten in der Tat zu relevant verfälschten Ergebnissen führen können, was den Ausschluss von bilirubinämischen Patienten

zur Förderung der Genauigkeit dieser Studie rechtfertigt. Nichtsdestotrotz hat dieses Vorgehen gewiss zu einer Stichprobenverzerrung geführt. Insbesondere Hämolysepatienten könnten so aus der Studie ausgeschlossen worden sein und die gefundenen Ergebnisse verändert haben.

Infektiöse bzw. inflammatorische Erkrankungen umfassten in der vorliegenden Untersuchung den Magendarmtrakt inkl. Pankreas, Leber und Gallengängen, den Respirationstrakt als auch den Harntrakt.

In der humanmedizinischen Literatur werden Hepatitis E, chronische Pankreatitis, Sepsis und septischer Schock mit Methämoglobinämie bzw. erhöhten Methämoglobinkonzentrationen in Verbindung gebracht (OHASHI et al., 1998; ARUMUGAM et al., 2011; AU et al., 2011). Insbesondere bei Kindern führten hochgradige Durchfallerkrankungen mit oder ohne Nachweis von Erregern zu Methämoglobinämien (POLLACK & POLLACK, 1994; ANAND & APPACHI, 2006; RISHI & CHAUDHRY, 2011). Ein möglicher Erklärungsansatz dafür ist, dass die Nitritreduktase der Darmbakterien bei schweren Durchfällen nicht mehr ausreichend aktiv ist und somit vermehrt Nitrit im Darm anfällt und in die Blutbahn aufgenommen wird (ANAND & APPACHI, 2006).

Erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen infolge einer HO-Induktion durch Entzündungsmediatoren wurden bei Menschen mit Malaria, Pneumonie, Sepsis, SIRS und Schock festgestellt (MONCURE et al., 1999; YASUDA et al., 2002; CUNNINGTON et al., 2004; OWENS, 2010; CORBACIOGLU et al., 2013; YEO et al., 2013).

In einer Untersuchung an vier Hunden, die experimentell mit Babesien infiziert wurden, stiegen die Methämoglobinkonzentrationen von durchschnittlich etwa 0,4 auf 1,24 % an. Die Werte der gesunden Vergleichshunde stiegen von durchschnittlich etwa 0,4 auf 0,7 %. Der Anstieg innerhalb der jeweiligen Gruppe wurde nicht auf Signifikanz untersucht. Versuchshunde hatten *post infectionem* in Abhängigkeit von der Parasitenlast signifikant höhere Konzentrationen als die Kontrollhunde (MURASE et al., 1996). TAYLOR und Kollegen (1991) fanden bei natürlich mit Babesien infizierten Hunden signifikant höhere COHb-Konzentrationen als bei gesunden Vergleichstieren (3,0 % vs. 1,1 %), jedoch keine signifikant unterschiedlichen Methämoglobinkonzentrationen zwischen den beiden Gruppen (TAYLOR et al., 1991). In einer späteren Untersuchung der gleichen Forschergruppe (1993) reichten die gefunden COHb-Konzentrationen

bei sieben natürlich mit Babesien infizierten Hunden von 1,9 bis 4,5 % und bei sieben gesunden Tieren von 0,8 bis 1,1 %. Es wurde keine statistische Auswertung der COHb-Konzentrationen durchgeführt (TAYLOR et al., 1993).

Warum angesichts der Tatsache, dass die zitierten Studien ähnlich diverse Populationen wie in der vorliegenden Untersuchungen in der Gruppe der inflammatorischen Erkrankungen beschreiben, keine statistischen Unterschiede festgestellt wurden, ist unklar.

In der Gruppe der neoplastischen Erkrankungen waren zahlreiche benigne und maligne Prozesse vertreten, die unterschiedliche Organsysteme betrafen.

In der Humanmedizin wurden im Vergleich zu gesunden Vergleichspersonen signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei Patienten mit kolorektalen Tumoren und verschiedenen Lungenneoplasien festgestellt. Dabei konnte in den Tumorgeweben immunhistochemisch eine vermehrte Expression von HO-1 nachgewiesen werden. In beiden Publikationen lag die mediane Konzentrationen dabei nie über 1,0 % (YASUDA et al., 2004; YIN et al., 2014). YASUDA und Kollegen vermuteten die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch die Tumorzellen mit nachfolgender Induktion der HO-1 als zugrundeliegenden Mechanismus (YASUDA et al., 2004).

Geht man von einer vermehrten Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies in Tumorzellen aus, läge auch ein Anstieg der Methämoglobinkonzentrationen in Zusammenhang mit neoplastischen Erkrankungen nahe (YASUDA et al., 2004). Entsprechende Untersuchungen konnten in der human- und veterinärmedizinischen Literatur nicht identifiziert werden. Eine retrospektive Analyse an 120 Katzen zeigte, dass unter jenen Katzen, die an einem Lymphom litten, signifikant mehr Tiere waren, bei denen erhöhte Heinzkörperzahlen nachgewiesen wurden als solche, die keine erhöhten Heinzkörperzahlen aufwiesen. Dies galt nicht für Katzen mit anderen Tumorarten (CHRISTOPHER, 1989). Ein direkter Vergleich zwischen dieser und der vorliegenden Studie kann zwar nicht gezogen werden. Da aber beide Zustände, Heinzkörper- und Methämoglobinbildung, Folgen von oxidativem Stress sein können, wäre es durchaus möglich, dass die Methämoglobinkonzentrationen bei den in dieser Studie untersuchten Tieren eine ähnliche Tendenz gezeigt hätten (HARVEY et al., 1986; CHRISTOPHER, 1989; WRIGHT et al., 1999; CLARO et al., 2006). Dass in der vorliegenden Studie keine Unterschiede zwischen Tumorpatienten und

Vergleichstieren gefunden werden konnten, könnte an der Vielfalt der vertretenen Neoplasien liegen.

Jene Tiere, die wegen Traumata vorgestellt wurden, litten an Bissverletzungen, perforierenden Verletzungen im Maulbereich oder Traumata unbekannter Ursache.

Nur wenige Publikationen in der Humanmedizin beschäftigen sich mit Dyshämoglobinen und traumatischen Erkrankungen. LEVINE und Kollegen (2013) beschreiben den Fall eines Mannes mit G6PD-Defizienz, der nach einer Stichwunde in den Brustkorb einen Hemothorax und ein intrathorakales Hämatom entwickelte, was zu einer Methämoglobinkonzentration von 19,1 % führte. Die Autoren nahmen hierbei eine Kombination des Enzymdefektes mit dem oxidativen Stress durch die Verletzung an (LEVINE et al., 2013). HAYASHI und Kollegen (2004) untersuchten bei chirurgischen Patienten die Auswirkung von Spinal- und totalintravenöser Anästhesie auf die Carboxyhämoglobinkonzentrationen. Dabei fanden sie heraus, dass bei beiden Gruppen unabhängig von der Art der Anästhesie die Konzentrationen am Tag nach dem chirurgischen Eingriff minimal, aber signifikant höher waren als vor der Operation. Als wahrscheinlichste Ursache nahmen die Autoren die physiologische Entzündungsreaktion, die auf einen chirurgischen Eingriff folgt, an (HAYASHI et al., 2004). Alternativ könnte es durch Hämatombildung zu einer HO-1 Induktion gekommen sein (OWENS, 2010). Eine entsprechende Reaktion wäre auch bei traumatischen Verletzungen zu erwarten, konnte in der vorliegenden Studie allerdings nicht nachgewiesen werden. Die Patientenzahlen in dieser Subpopulation waren vermutlich zu niedrig, um etwaige vorhandene Assoziationen nachweisen zu können. Auffällig ist, dass die Hunde dieser Gruppe die höchsten Methämoglobinkonzentrationen aller Subpopulationen hatten.

Fünfundreißig Hunde und zehn Katzen wurden wegen Aufnahme von toxischen Substanzen oder Symptomen einer Intoxikation vorgestellt.

Einige der in der vorliegenden Untersuchung dokumentierten Substanzen sind bei Mensch und Tier als Methämoglobinbildner bekannt. Dazu gehören Ibuprofen, welches beim Menschen Intoxikationen hervorrufen kann (KHEMIRI et al., 2010). Nicht-steroidale Antiphlogistika, die bei Hunden und Katzen Methämoglobinämien verursachen können, sind Paracetamol, Phenacetin und Phenazopyridin. Diese wurden in der vorliegenden Untersuchung nicht

dokumentiert (MÜLLER-OERLINGHAUSEN & BAETHKE, 1966; FINCO et al., 1975; HARVEY & KORNICK, 1976; GAUNT et al., 1981; WEISS et al., 1990; RUMBEIHA et al., 1995; ALLISON et al., 2000; HILL et al., 2005; AVIZEH et al., 2010). Bei den hier untersuchten Hunden führten neben Ibuprofen auch Carprofen und Cimicoxib zu Vergiftungserscheinungen, allerdings nicht zu erhöhten Methämoglobinkonzentrationen (0,3 – 0,9 %).

Die Methämoglobinkonzentrationen der Hunde mit Rauchgasvergiftung reichten von 0,4 – 1,2 %. Die der Katze mit Rauchgasvergiftung betrug 0,4 %. In allen Fällen waren die Konzentrationen also nicht auffallend hoch. Im Gegensatz dazu sind beim Menschen einige Fälle von Rauchgasvergiftungen bekannt, die zu Methämoglobinämie führten (LANEY & HOFFMAN, 1992; SUYAMA et al., 2005; VEVELSTAD & MORILD, 2009; GROSSENBACHER et al., 2012).

Vergiftungen mit Pestiziden sind beim Menschen mit hochgradigen Methämoglobinämien assoziiert, allerdings handelt es sich in diesen Berichten um andere Wirkstoffe als den hier dokumentierten (Aluminiumphosphid, Indoxacarb) (MOSTAFAZADEH & FARZANEH, 2011; PARK et al., 2011; JIN, 2012). Die Methämoglobinkonzentration des Hundes, der eine Kombination aus Carbofuran und α -Chloralose aufgenommen hatte, betrug 1,5 % und war somit nicht vergleichbar hoch wie in diesen Berichten.

Zwiebeln und verwandte Arten sind weitere bei Hunden und Katzen bekannte Methämoglobinbildner (YAMOTO & MAEDE, 1992; ROBERTSON et al., 1998; YAMATO et al., 2005; SALGADO et al., 2011). In der vorliegenden Untersuchung hatte eine einzelne Katze Knoblauch aufgenommen. Ihre höchste Methämoglobinkonzentration war mit 1,2 % nicht auffallend hoch.

Carboxyhämoglobinämie wird beim Menschen häufig durch Rauchgas- und Kohlenmonoxidvergiftungen (BROWN et al., 2007; GRIEB et al., 2008; KÖTHE & RADKE, 2010; HUSTON et al., 2013), Inhalationsanästhetika (BERRY et al., 1999; LEVY et al., 2010) bzw. Rückatmung von endogenem CO durch das Anästhesiesystem (NASR et al., 2010) und fallweise auch durch die intraperitoneale Kauterisierung bei laparoskopischen Operationen (OTT, 1998) verursacht. Bei Hunden und Katzen sind Rauchgasvergiftungen (ASHBAUGH et al., 2012; GUILLAUMIN & HOPPER, 2013; DÖRFELT et al., 2014; STERN et al., 2014) und Autoabgase (BERENT et al., 2005) als Ursache für erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen bekannt. Von diesen bekannten Auslösern waren in der vorliegenden Studie lediglich Rauchgasvergiftungen bei einer Katze

und vier Hunden vertreten. Bei der Katze lag die Carboxyhämoglobinkonzentration bei 5,2 % und war damit deutlich höher als der Medianwert der Gesamtpopulation (2,3 %). Bei den vier Hunden reichten die Konzentrationen von 2,9 – 4,0 % und waren nicht höher als die Werte der verbleibenden Tiere (0,7 – 6,7 %) und der Vergleichshunde.

Mögliche Erklärungsansätze, warum in der vorliegenden Untersuchung in den meisten Fällen, auch bei den in der Literatur als Auslöser bekannten Toxinen die Dyshämoglobinkonzentrationen nicht auffällig hoch waren, sind, dass die Tiere entweder einer zu geringen Menge des Toxins ausgesetzt wurden, sie frühzeitig an der Klinik vorgestellt und therapiert wurden oder dass die Patientenzahlen in dieser Untergruppe zu klein waren, um statistische Signifikanz zu erreichen.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass in der vorliegenden Studie keine verwertbaren Unterschiede bezüglich der Dyshämoglobinkonzentrationen bei Hund und Katze zwischen verschiedenen Erkrankungsgruppen gefunden wurden. Dies steht im Gegensatz zu humanmedizinischen Untersuchungen und Fallberichten und liegt vermutlich an der Inhomogenität der vertretenen Krankheitsbilder innerhalb der Subpopulationen. Unter Umständen hätte die Betrachtung von genauer definierten Subpopulationen zu anderen Ergebnissen geführt. Hinzu kommt, dass eine retrospektive Zuordnung von Patienten in bestimmte Gruppen aufgrund unzureichender Informationen mit einer größeren Fehleranfälligkeit behaftet sein mag als dies bei prospektiven Untersuchungen der Fall ist.

Um mögliche Assoziationen zwischen dem Schweregrad einer Erkrankung und Dyshämoglobinkonzentrationen bei den hier untersuchten Hunden und Katzen zu erkennen, wurde die Auswertung des SIRS-Status der Patienten, der sich aus den archivierten Daten ergab, herangezogen. SIRS ist ein Begriff, der eine im gesamten Körper stattfindende Entzündungsreaktion infolge Infektion, Pankreatitis, multiplen Traumata, Schock usw. beschreibt (BONE et al., 1992b). SIRS-Kriterien wurden erstmals von BONE und Kollegen (1992) festgelegt, um im medizinischen und wissenschaftlichen Sprachgebrauch eine einheitlichere Zuordnung von Patienten zu erreichen. Eine Person gilt demnach als an SIRS erkrankt (SIRS-positiv), wenn sie mindestens zwei von vier SIRS Kriterien erfüllt, d.h. wenn mindestens zwei der folgenden Voraussetzungen gegeben sind: Körpertemperatur über 38 °C oder unter 36 °C, Herzfrequenz über 90 Schläge pro

Minute, Atemfrequenz über 20 Atemzüge pro Minute (oder PaCO₂ unter 32 mmHg) und Leukozytenzahl über 12.000 Zellen oder unter 4.000 Zellen pro Mikroliter (oder mehr als 10 % stabkernige neutrophile Granulozyten) (BONE et al., 1992a). Für veterinärmedizinische Zwecke wurden die Grenzwerte dieser Kriterien vielfach abgeändert (siehe Tabelle 22). Von den meisten Autoren wurden auch bei Hund und Katze die Erfüllung von zwei oder mehr Kriterien als Voraussetzung einer SIRS-Diagnose vorgeschlagen. Eine Befragung unter Kleintierpraktikern und Spezialisten ergab jedoch, dass die Mehrheit der Befragten erst dann eine SIRS Diagnose bei Hunden und Katzen stellten, wenn mindestens drei von vier Kriterien erfüllt waren (PURVIS & KIRBY, 1994; HARDIE, 1995; HAUPTMAN et al., 1997; OTTO, 2007).

Tabelle 22: Zusammenfassung der Grenzwerte für SIRS-Kriterien in verschiedenen Publikationen.

neutr. Gran. – neutrophile Granulozyten; k.A. – keine Angabe; n.u. – nicht untersucht;

* – Hyperventilation

	Körper- temperatur (°C)		Herz- frequenz (min ⁻¹)		Atem- frequenz (min ⁻¹)		Leukozytenzahl (1000/µl)		Anteil der neutr. Gran. (%)
	Hund	Katze	Hund	Katze	Hund	Katze	Hund	Katze	
PURVIS & KIRBY, 1994	> 39,7 < 37,8	> 39,7 < 37,8	> 160	> 250	> 20	> 20	> 12 < 4	> 12 < 4	> 10
HARDIE, 1995	> 40,0 < 38,0	> 40,0 < 38,0	> 120	> 140	*	> 20	> 18 < 5	> 18 < 5	> 5
HAUPT- MANN et al., 1997	> 39,2 < 38,1	n.u.	> 120	n.u.	> 20	n.u.	> 16 < 6	n.u.	> 3
OTTO, 2007	> 39,4 < 37,2	> 39,4 < 37,2	> 150	> 220 < 140	> 40	> 40	> 19 < 5	> 20 < 5	k.A.

In der vorliegenden Untersuchung wurden Hunde und Katzen für diese Analyse in je zwei Gruppen eingeteilt: Tiere, die bis zu zwei SIRS-Kriterien erfüllten (SIRS-negativ) und Tiere, die drei oder vier Kriterien erfüllten (SIRS-positiv). Dabei stellte sich sowohl bei den Hunden als auch bei den Katzen heraus, dass kein Unterschied in den maximalen Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen SIRS-positiven und SIRS-negativen Tieren bestand.

Konträr zu den hier gefundenen Ergebnissen wurden bei Personen mit systemischen Entzündungsreaktionen (Sepsis, septischer Schock) signifikant

höhere Methämoglobinkonzentrationen als bei nicht septischen Patienten festgestellt (0,98 % vs. durchschnittlich 0,67 %) (OHASHI et al., 1998). Stickstoffmonoxid ist ein wichtiger Entzündungsmediator, der bei SIRS und Sepsis vermehrt freigesetzt wird (OCHOA et al., 1991; SALVEMINI & CUZZOCREA, 2002). Aufgrund seiner Reaktionsfreudigkeit mit Hämoglobin kann es daher bei septischen Patienten zu einer gesteigerten Methämoglobinbildung kommen (UMBREIT, 2007).

In der Humanmedizin wird auch über signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei Patienten mit Sepsis oder septischem Schock im Vergleich zu gesunden oder nicht septischen Personen berichtet (MONCURE et al., 1999; LIU et al., 2003; YEO et al., 2013). Auch bei krebserkrankten Kindern zeigten jene mit SIRS signifikant höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen als jene ohne systemische Entzündungsreaktion (SHAHIN et al., 2000; SCHMIDT et al., 2004). Kohlenmonoxid entsteht im Körper, wenn es entweder im Rahmen des Hämabbaus durch die HO-1 freigesetzt wird oder wenn dieses Enzym durch reaktive Sauerstoffspezies und Zytokine zu vermehrter Aktivität angeregt wird. Beide Voraussetzungen können bei schweren systemischen Entzündungen gegeben sein und können somit eine erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentration erklären (OWENS, 2010).

Die Anwendung der SIRS-Kriterien versteht sich unter dem Vorbehalt, dass diese nur dann als erfüllt gelten, wenn keine andere, plausible Ursache für die beobachtete Veränderung vorliegt (BONE et al., 1992a). Aufgrund der retrospektiven Natur der vorliegenden Untersuchung kann jedoch nicht zuverlässig gesagt werden, dass Veränderungen von innerer Körpertemperatur, Herzfrequenz, Atemfrequenz und Leukozytenanzahl nicht durch andere Vorgänge als SIRS hervorgerufen wurden. Somit kann der wahre Schweregrad der Erkrankung aller Patienten nicht beurteilt werden. Obwohl in der vorliegenden Untersuchung die Unterscheidung in SIRS-positiv und SIRS-negativ nach strengeren Gesichtspunkten erfolgte (mindestens drei Kriterien mussten erfüllt sein, in Anlehnung an die Publikation von OTTO, 2007), besteht die Möglichkeit, dass Patienten fälschlich als SIRS-positiv eingestuft wurden. Umgekehrt ist es möglich, dass aufgrund unvollständiger Aufzeichnungen bei einigen Patienten tatsächlich mehr SIRS-Kriterien zutrafen, als es sich retrospektiv erkennen ließ und dadurch Unterschiede in Dyshämoglobinkonzentrationen nicht gefunden

wurden. Auch hätten die Ergebnisse anders ausfallen können, wären die Grenzwerte für die einzelnen SIRS-Kriterien anders gewählt worden (HAUPTMAN et al., 1997).

In der vorliegenden Untersuchung wurden Assoziationen zwischen Dyshämoglobinkonzentrationen und schwerer Anämie (definiert als Hämatokrit < 0,2 l/l) festgestellt. Die medianen maximalen Methämoglobinkonzentrationen waren mit 1,6 % bei anämischen Hunden signifikant höher als bei nicht anämischen Hunden (0,8 %). Auch Katzen hatten signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen, wenn sie anämisch waren (1,7 % vs. 0,5 % bei nicht anämischen Katzen). Außerdem bestand hierbei eine Korrelation und Regression zwischen dem Hämatokrit und den Methämoglobinkonzentrationen.

Diese Ergebnisse stimmen mit Untersuchungen beim Menschen überein. ASH-BERNAL und Kollegen (2004) berichteten, dass in zwei Krankenhauspopulationen 95 % der Patienten, die Methämoglobinkonzentrationen über 1,5 % hatten, gleichzeitig anämisch waren (Hämoglobinkonzentration unter 13 g/dl) (ASH-BERNAL et al., 2004). Eine andere Studie berichtete von einer signifikanten, negativen Korrelation zwischen Gesamthämoglobin- und Methämoglobinkonzentration und auch zwischen den Änderungen der Gesamthämoglobin- und Methämoglobinkonzentrationen. Allerdings waren die Methämoglobinkonzentrationen mit Medianwerten bis 0,95 % stets niedrig (HARE et al., 2012). In einer experimentellen Studie am Schwein kam man zu dem Ergebnis, dass die Methämoglobinbildung umso höher anstieg, je niedriger der Hämatokrit war. Als Grund nannte der Autor dieses Experiments eine verminderte Reduktionskapazität bei Anämie (JENSEN, 2005). Eine weitere Erklärung für den Zusammenhang zwischen Anämie und Methämoglobinanstieg ist die vermehrte Produktion von Stickstoffmonoxid in Endothelzellen unter hypoxischen Bedingungen. Dies dient der lokalen Vasodilatation und somit einer verbesserten Gewebsperfusion und Oxygenation. Daneben kann das freigesetzte NO allerdings auch über Zwischenschritte mit Hämoglobin zu Methämoglobin reagieren (UMBREIT, 2007; TSUI et al., 2010). TSUI und Kollegen implizierten, dass der Verlauf der Methämoglobinkonzentrationen bei anämischen Patienten als Hilfestellung für Transfusionsentscheidungen herangezogen werden könnte. Allerdings gaben sie aufgrund mangelnder wissenschaftlicher Daten zu diesem Thema keine konkreten Richtwerte an (TSUI et al., 2010).

Anämische Hunden in der vorliegenden Untersuchung hatten auch signifikant höhere maximale mediane Carboxyhämoglobinkonzentrationen als nicht anämische Hunde (4,2 % vs. 3,1 %). Außerdem ergab sich eine schwache, aber signifikante Korrelation und Regression zwischen dem Hämatokrit und den Carboxyhämoglobinkonzentrationen. Bei den Katzen wurde hingegen kein derartiger Zusammenhang festgestellt.

In der Humanmedizin wurde bei Sichelzellanämie-Patienten eine negative Korrelation zwischen dem Hämatokrit und den COHb-Konzentrationen festgestellt (SEARS et al., 2001), während in Untersuchungen an Zirrhose- und kardiologischen Patienten keine Zusammenhänge festgestellt werden konnten (TRAN et al., 2007; HARE et al., 2012). Bei Hunden mit natürlich vorkommender Babesiose fiel auf, dass infizierte Hunde, von denen 80 % anämisch waren, signifikant höhere COHb-Konzentrationen als Vergleichstiere hatten (TAYLOR et al., 1991). Diese Daten könnten ein Hinweis darauf sein, dass der Zusammenhang zwischen Hämatokrit und Carboxyhämoglobin im Grad der Ausprägung der stattgefundenen Hämolyse und weniger in der Höhe des Hämatokrits als solchem liegt (OWENS, 2010). Dies würde wiederum nahe legen, dass die Hunde in der vorliegenden Untersuchung in vielen Fällen hämolytische Insulte durchmachten oder aber dass Anämien überwiegend bei Tieren mit hämolytischen Erkrankungen vorkamen. Alternativ ließe sich argumentieren, dass Hunde mit niedrigem Hämatokrit gleichzeitig stärker ausgeprägte Entzündungsreaktionen als nicht anämische Hunde haben könnten. Warum bei den Katzen kein analoger Zusammenhang festgestellt werden konnte, bleibt unklar.

Trotz des Zusammenhanges zwischen Dyshämoglobinkonzentrationen und Hämatokrit konnte in der vorliegenden Untersuchung kein Zusammenhang mit dem Auftreten von Blutungen hergestellt werden. In einer Untersuchung an Zirrhosepatienten war im Gegensatz dazu eine erhöhte Methämoglobinkonzentration mit Blutungskomplikationen assoziiert (GEETHA et al., 2007). Eine plausible Erklärung für diesen Widerspruch ist, dass die Blutungen, die bei den hier untersuchten Hunden und Katzen vorlagen, mitunter nicht derart schwerwiegend waren, um eine hämodynamische Beeinträchtigung bzw. eine klinisch relevante Gewebshypoxie hervorzurufen, die eine Erhöhung der Methämoglobinkonzentration zur Folge hatte. Andererseits wäre es möglich, dass Blutungen nicht ausreichend dokumentiert waren und die Ergebnisse auf

diese Weise verzerrt wurden.

Die Hunde, die um den Zeitpunkt ihrer höchsten Dyshämoglobinkonzentrationen eine Transfusion erhielten, hatten signifikant höhere Methämoglobin- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen. Ähnliche Ergebnisse finden sich in der human- und veterinärmedizinischen Fachliteratur.

Untersuchungen zu den Zusammenhängen von Transfusionen und Methämoglobinkonzentration beschäftigten sich mit synthetisch hergestellten Sauerstoffträgern (HBOC). Bei chirurgischen Patienten stieg die mittlere Methämoglobinkonzentration am dritten Tag nach Infusion eines HBOC-Produktes signifikant von 0,49 auf 3,66 % an (SPRUNG et al., 2002). Ein Anstieg der Methämoglobinkonzentrationen wurde auch nach Verabreichung von zellfreiem Hämoglobin an Hunde dokumentiert, wobei die mittleren Konzentration maximal 1,0 % erreichten (KERL et al., 2007). In diesen Fällen sind die Anstiege durch die erleichterte Oxidation des zellfreien Hämoglobins im Empfänger zu erklären, da jene Enzyme, die Methämoglobin zu Hämoglobin reduzieren, intrazellulär liegen (UMBREIT, 2007). Daraus lässt sich ableiten, dass die Hunde in der vorliegenden Untersuchung die transfundierten Erythrozyten teilweise lysiert haben könnten und somit ebenfalls vermehrt extrazelluläres Hämoglobin vorlag. Eine weitere Möglichkeit wäre, dass in den Blutkonserven durch Alterungsprozesse bereits erhöhte Methämoglobinkonzentrationen vorlagen (UCHIDA et al., 1990).

Ein Anstieg der Carboxyhämoglobinkonzentrationen nach Transfusionen wurde beim Menschen anhand von Fallberichten dokumentiert (ZIEMANN-GIMMEL & SCHWARTZ, 2004; MCROBB et al., 2011). In einer Untersuchung an kritisch kranken Personen ergab sich eine schwache, aber statistisch signifikante Korrelation zwischen den Carboxyhämoglobinkonzentrationen und dem Transfusionsvolumen (MELLEY et al., 2007).

Diese Zusammenhänge lassen sich durch zwei mögliche Mechanismen erklären. Zum einen können transfundierte Erythrozyten vom Empfänger im Rahmen einer zugrundeliegenden hämolytischen Erkrankung oder als Transfusionsreaktion im Sinne einer Blutgruppenunverträglichkeit zerstört werden (ENGEL et al., 1971). Andererseits können die Carboxyhämoglobinkonzentrationen bereits in den Blutkonserven erhöht sein und dabei Berichten zufolge bis zu 15,0 % erreichen (KANDALL et al., 1973; ARONOW et al., 1984; UCHIDA et al., 1990; EHLERS

et al., 2003; EHLERS et al., 2009). Ursache hierfür können wiederum Alterungsprozesse durch die Lagerung sein, obwohl diesbezügliche Untersuchungen zu unterschiedlichen Ergebnissen kamen (UCHIDA et al., 1990; HAMPSON, 2008; KULES et al., 2011). Diese beiden Möglichkeiten müssen auch bei den Tieren in der vorliegenden Untersuchung als Ursachen für die erhöhten Carboxyhämoglobinkonzentrationen in Betracht gezogen werden. Als weitere Quelle für erhöhte Carboxyhämoglobinkonzentrationen in Blutkonserven kommen in der Humanmedizin erhöhte Konzentrationen im Spender selbst in Frage, beispielsweise bei Rauchern oder durch Passivrauchen (SPIEß et al., 1980; LYONS et al., 1996; DOGAN et al., 2011; TUTUNCU et al., 2012). In der Veterinärmedizin gibt es zu den Auswirkungen von Passivrauchen auf die Carboxyhämoglobinkonzentrationen keine Untersuchungen.

Da in der vorliegenden Studie kein Vergleich der Dyshämoglobinkonzentrationen vor und nach Transfusionen durchgeführt wurde, kann nicht ausgeschlossen werden, dass die gefundenen Zusammenhänge nicht durch die Transfusionen als solche hervorgerufen wurden, sondern lediglich durch die zugrundeliegenden Ursachen, welche die Entscheidung zur Transfusion veranlasst haben. Auch lässt sich nicht zuverlässig nachvollziehen, ob bei jenen Patienten, die eine Transfusion erhielten, die vorliegenden Cooximetriemessungen vor oder nach der Transfusion durchgeführt wurden.

Es gibt keine publizierten Referenzwerte im engeren Sinne für Dyshämoglobinkonzentrationen bei Hund und Katze. Zwar erhob eine Arbeitsgruppe an 27 gesunden Hunden Referenzintervalle für Methämoglobin- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen, indem jene Werte festgelegt wurden, die sich zwischen dem 25. und 75. Perzentil um den Mittelwert befanden. Die Anzahl der verwendeten Tiere lag jedoch weit unter der für Referenzintervalle empfohlenen Anzahl von 120 Individuen (GEFFRÉ et al., 2009; KULES et al., 2011). Gleiches trifft auf eine ähnliche Studie zu, wenngleich die Probandenzahl in dieser mit insgesamt 87 Hunden deutlich höher war. Dabei wurden die Referenzintervalle als die mittleren 95 % der erhaltenen COHb-Konzentrationen (Mittelwert \pm 2 Standardabweichungen) festgelegt, bzw. für Methämoglobin die Streuung als Referenzintervalle definiert (ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011). Die Erstellung von statistisch abgesicherten Referenzwerten beinhaltet allerdings Probandenzahlen ab 120 Individuen und ein sehr striktes Vorgehen (GEFFRÉ et

al., 2009).

Aufgrund dieser Umstände wurden in der vorliegenden Studie 21 gesunde Hunde und 17 gesunde Katzen als Vergleichstiere herangezogen. Die medianen Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen (0,8 bzw. 3,1 %) der Kontrollhunde waren vergleichbar mit Daten aus früheren Publikationen, in denen bei gesunden Hunden Methämoglobinkonzentrationen von 0,0 – 2,8 % und Carboxyhämoglobinkonzentrationen von 0,1 – 6,1 % festgestellt wurden (HARVEY et al., 1979; HARVEY et al., 1991; TAYLOR et al., 1991; HOWDIESHELL et al., 1992; CLERBAUX et al., 1993; TAYLOR et al., 1993; BREEN et al., 1996; SCOTT et al., 2005; KULES et al., 2011; ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011; ASHBAUGH et al., 2012; FRAGIO et al., 2014). Die medianen Methämoglobinkonzentrationen der Vergleichskatzen lagen mit 0,4 % im unteren Bereich der bisher veröffentlichten Werte gesunder Tiere, die zwischen 0,2 und 2,9 % angegeben wurden (HARVEY & KORNICK, 1976; HARVEY & KEITT, 1983; WEISS et al., 1990; RUMBEIHA & OEHME, 1992; HARVEY et al., 1994; ALLISON et al., 2000; HERRMANN & HASKINS, 2005). Die medianen Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Kontrollkatzen waren hingegen in der vorgelegten Studie mit 2,2 % deutlich niedriger als jene, die von HERRMANN und HASKINS (2005) gefunden wurden. Die mittleren Konzentrationen von zehn gesunden Katzen betrugen in dieser Studie, die nach Wissen des Autors die einzige vergleichbare Untersuchung darstellt, 8,9 % (HERRMANN & HASKINS, 2005). Vergleiche zwischen der vorliegenden Untersuchung mit Studien, die Absolutkonzentrationen für Dyshämoglobine bei Hund und Katze angeben, können nicht gezogen werden (LEE et al., 2000; MATTHEWS et al., 2003; AVIZEH et al., 2010).

Tabelle 23: Übersicht der publizierten Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei gesunden Hunden und Katzen.

Wenn nicht anders angegeben, wurden die Werte an einzelnen Tieren erhoben.

m – Mittelwert; r – Streuung; n.u. – nicht untersucht

	Methämoglobin (%)		Carboxyhämoglobin (%)	
	<i>Hund</i>	<i>Katze</i>	<i>Hund</i>	<i>Katze</i>
HARVEY & KORNICK, 1976	n.u.	1,8 2,3	n.u.	n.u.
HARVEY et al., 1979	r 1,3 – 2,5	n.u.	n.u.	n.u.
HARVEY & KEITT, 1983	n.u.	m 0,54 ± 0,24	n.u.	n.u.

	Methämoglobin (%)		Carboxyhämoglobin (%)	
	<i>Hund</i>	<i>Katze</i>	<i>Hund</i>	<i>Katze</i>
WEISS et al., 1990	n.u.	m $1,8 \pm 0,1$ m $2,3 \pm 0,6$	n.u.	n.u.
HARVEY et al., 1991	n.u.	n.u.	m $1,1 \pm 0,2$	n.u.
HOWDIESHELL et al., 1992	m $0,5 \pm 0,1$	n.u.	m $0,4 \pm 0,1$	n.u.
CLERBAUX et al., 1993	n.u.	n.u.	n.u.	n.u.
TAYLOR et al., 1993	r $0,0 - 0,6$	n.u.	r $0,8 - 1,1$	n.u.
HARVEY et al., 1994	n.u.	0,2 0,4	n.u.	n.u.
BREEN et al., 1996	m $2,1 \pm 1,2$ m $0,6 \pm 0,4$	n.u.	n.u.	n.u.
ALLISON et al., 2000	n.u.	m $0,6 \pm 0,12$ m $0,85 \pm 0,16$ m $0,71 \pm 0,12$	n.u.	n.u.
HERRMANN & HASKINS, 2005	n.u.	m $0,35 \pm 0,1$	n.u.	m $8,9 \pm 2,3$
SCOTT et al., 2005	m $0,1 \pm 0,1$	n.u.	m $1,3 \pm 0,2$	n.u.
KULES et al., 2011	m $0,25 \pm 0,13$ r $0,0 \pm 0,5$	n.u.	m $2,1 \pm 0,98$ r $0,1 - 3,9$	n.u.
ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011	r $0,0 - 2,8$	n.u.	r $0,4 - 4,5$	n.u.
ASHBAUGH et al., 2012	n.u.	n.u.	m $6,1$ r $5,6 - 6,4$	n.u.
FRAGIO et al., 2014	m $1,77 \pm 0,30$	n.u.	m $4,49 \pm 0,43$	n.u.

Die hier vorgelegte Studie weist einige Limitationen auf. Die Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen wurden mittels eines Cooximeters ermittelt. Diese Geräte, die auf spektrophotometrischen Verfahren beruhen, verwenden zur vollautomatischen Bestimmung der Dyshämoglobinfaktionen komplexe Algorithmen, denen publizierte Werte für substanz- und wellenlängenspezifische Absorptionskoeffizienten hinterlegt sind (WIDDOP, 2002). Für Untersuchungen am Tier könnte dies zur Folge haben, dass die Ergebnisse verzerrt werden, wenn die für humane Hämoglobinderivate geltenden Absorptionskoeffizienten verwendet werden. In einer Untersuchung lagen die Methämoglobinkonzentrationen bei Katzen, gemessen mit einem nicht für diese Spezies validierten Gerät, bei $2,0 \pm 0,8$ %, während ein Gerät, welches einen für Katzen spezifischen Absorptionskoeffizienten für Methämoglobin verwendete,

bei den gleichen Tieren Konzentrationen von $0,35 \pm 0,1$ % maß. Die Fallzahl in dieser Studie waren allerdings sehr klein und die Unterschiede wurden nicht auf Signifikanz getestet (HERRMANN & HASKINS, 2005). Das in der vorgelegten Studie verwendete Cooximeter besitzt keinen Modus für Hunde- oder Katzenblut, sodass eine Verfälschung der Messungen nicht ausgeschlossen werden kann (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS). Allerdings zeigte eine Studie, dass zumindest die Absorptionskoeffizienten für Carboxyhämoglobin bei Mensch und Hund übereinstimmen (ZIJLSTRA & BUURSMA, 1987). Auch zahlreiche andere Untersucher verwendeten in ähnlichen Untersuchungen Cooximeter, die nicht für Tiere validiert waren (GIBBON et al., 2003; BERENT et al., 2005; WAGNER et al., 2006; KERL et al., 2007; ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011; ASHBAUGH et al., 2012; GUILLAUMIN & HOPPER, 2013; MCKENNA et al., 2014).

Ein weiteres Problem stellt die Tatsache dar, dass die hier berichteten Dyshämoglobinkonzentrationen sowohl bei Hunden als auch bei Katzen durchwegs im niedrigen Bereich lagen. Die in der gesamten Studienpopulation höchste gemessene Methämoglobinkonzentration lag beim Hund bei 3,9 % und bei der Katze bei 4,2 % und die höchste gemessene Carboxyhämoglobinkonzentration lag bei 6,7 bzw. 5,3 %. Die Genauigkeit von Cooximetrie bei niedrigen Dyshämoglobinkonzentrationen ist in der Fachliteratur als mangelhaft dokumentiert. Untersuchungen zeigten eine schlechte Übereinstimmung zwischen Cooximetrie und der Referenzmethode Gaschromatographie bei COHb-Konzentrationen von 2,5 % oder weniger, wobei die wahre COHb-Konzentration durch Cooximetrie unterschätzt wurde. Mit steigenden Carboxyhämoglobinkonzentrationen zeigten die beiden Verfahren deutlich bessere Übereinstimmung (RODKEY et al., 1979; VREMAN et al., 1988; MAHONEY et al., 1993). Zu ähnlichen Ergebnissen führte ein Vergleich der spektrophotometrischen Methämoglobinmessung mit der Referenzmethode der Cyanomethämoglobinmethode. Bei einer Methämoglobinkonzentration von 0,25 % lag der Variationskoeffizient zwischen den beiden Untersuchungsverfahren bei 135 %, wobei die Methämoglobinkonzentrationen im Vergleich zur Referenzmethode überschätzt wurden (RODKEY et al., 1979). Leider wurden in der Studie von RODKEY und Mitarbeitern nur diskontinuierliche Konzentrationen untersucht, so dass den Ergebnissen nicht entnommen werden kann, ab welcher Konzentration die beiden Verfahren in

annehmbarer Weise übereinstimmen (RODKEY et al., 1979). Die in den genannten Studien gefundenen Variationen mögen bei derart niedrigen Konzentrationen zwar pathophysiologisch nicht relevant sein; möchte man allerdings aufgrund von Dyshämoglobinkonzentrationen Therapieentscheidungen treffen oder Unterschiede zwischen Subpopulationen untersuchen, kann die Messungenauigkeit der Spektrophotometrie bei niedrigen Konzentrationen durchaus bedeutsam sein und insbesondere eine Limitation der hier vorgelegten Studie darstellen.

In der vorliegenden Studie fällt auf, dass die gemessenen Sauerstoffpartialdrücke auch für venöse Verhältnisse in vielen Fällen sehr niedrig waren. Dies könnte darin begründet sein, dass aufgrund von Abnahme- oder Lagerungsfehlern die Sauerstoffpartialdrücke gesunken sein könnten, was zu einer Beeinflussung der gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen geführt haben könnte. In einem *in vitro* Experiment wurde festgestellt, dass die COHb-Konzentrationen bei niedrigen Sauerstoffpartialdrücken von 20 bis 60 mmHg in den Blutproben deutlich niedriger waren als bei Partialdrücken von 150 und 500 mmHg, jedoch wurde diese Feststellung nicht auf Signifikanz untersucht. Die Methämoglobinkonzentrationen wurden von Änderungen in den Sauerstoffpartialdrücken kaum beeinflusst (HERRMANN & HASKINS, 2005). Eine Verzerrung der vorliegenden Ergebnisse durch artifiziell veränderte Sauerstoffpartialdrücke in den Blutproben kann daher nicht ausgeschlossen werden.

Aufgrund des retrospektiven Designs der vorliegenden Studie kann nicht mit absoluter Zuverlässigkeit differenziert werden, bei welchen Patienten arterielle und bei welchen venöse Cooximetriemessungen vorgenommen wurden. Die Frage, ob sich arterielle Messungen mit venösen gleichsetzen lassen, wurde von vielen Autoren bei niedrigen und hohen Konzentrationsbereichen untersucht. In den meisten Fällen wurden gute Korrelationen, aber oft dennoch signifikante Differenzen zwischen arteriellen und venösen Messungen gefunden. Dabei waren die Dyshämoglobinkonzentrationen in den arteriellen Messungen in der Regel höher als in den venösen (TOUGER et al., 1995; LOPEZ et al., 2000; SCHARTE et al., 2000; WESTPHAL et al., 2002; WESTPHAL et al., 2003; SCOTT et al., 2005; FRAGIO et al., 2014). In einer Untersuchung an gesunden Hunden lagen die medianen arteriellen Methämoglobinkonzentrationen bei 0,3 %, während die venösen Konzentrationen bei 0,1 % lagen. Die mittleren COHb-Konzentrationen

betrug im arteriellen Blut 1,5 % und im venösen Blut 1,3 %; bei beiden Dyshämoglobinen waren die Unterschiede signifikant (SCOTT et al., 2005). In einer weiteren Studie an gesunden Hunden lagen die arterio-venösen Gradienten für die Methämoglobinkonzentrationen bei $0,15 \pm 0,26$ % und für die Carboxyhämoglobinkonzentrationen bei $0,96 \pm 0,45$ % (FRAGIO et al., 2014). In den meisten Fällen wurden die gefundenen Differenzen von den Autoren als nicht klinisch relevant erachtet (TOUGER et al., 1995; LOPEZ et al., 2000; FRAGIO et al., 2014). Außerdem handelte es sich bei den in der vorliegenden Studie durchgeführten Blutuntersuchungen vermutlich größtenteils um venöse Messungen, da die Blutgasanalyse und Cooximetrie in der Regel zur minimalen Datenbasis an dieser Klinik gehören und somit im Rahmen von venösen Blutuntersuchungen standardmäßig durchgeführt werden. Aufgrund dieser Tatsache und der hier diskutierten Ergebnisse anderer Autoren ist es unwahrscheinlich, dass die fehlende Dokumentation der Art der Blutentnahme (arteriell oder venös) einen Einfluss auf die vorliegenden Ergebnisse hatte.

Aufgrund der retrospektiven Natur der vorgelegten Untersuchung kann für den Einzelfall nicht mit Sicherheit gesagt werden, ob die Messung der Proben innerhalb des vom Hersteller des verwendeten Cooximeters empfohlenen Zeitfensters von zehn Minuten stattfand (SIEMENS HEALTHCARE DIAGNOSTICS). Allerdings sind in der Literatur mehrere Untersuchungen zu finden, die die Stabilität von Carboxyhämoglobin und/oder Methämoglobin über längere Zeiträume untersuchten. Die Ergebnisse dieser Studien zeigten, dass Carboxyhämoglobinkonzentrationen von 25,0 – 35,0 % sowohl bei 4 °C als auch bei Raumtemperatur bis zu 28 Tage stabil blieben, und Carboxyhämoglobinkonzentrationen im niedrigen (physiologischen Bereich) bei etwa 4 °C zumindest vier, aber bis zu 18 Stunden stabil blieben (LIM & TAN, 1999; KULES et al., 2011). Methämoglobin war in physiologischen Konzentrationen bei etwa 4 °C zumindest zwei Stunden, aber bis zu sechs Tage und bei Raumtemperatur ebenfalls bis zu sechs Tage stabil (LIM & TAN, 1999; WALLACE & CURRY, 2002; KULES et al., 2011). Diese Zeiträume übersteigen eine mögliche Zeitverzögerung, wie sie im Klinikalltag vorgekommen sein könnte, zum Teil weit. Daher scheint es sehr unwahrscheinlich, dass eine geringe Verzögerung zwischen Blutabnahme und Probenanalyse die Dyshämoglobinkonzentrationen beeinflusst haben könnte.

Eine weitere Limitation liegt in der Inhomogenität zwischen Patienten und

Kontrolltieren. Da es sich bei den Kontrolltieren zum größten Teil um Blutspender handelte, waren alle Tiere adult und Hunde mindestens 20 kg schwer. Im Patientengut allerdings waren auch deutlich jüngere und leichtere Tiere mit inbegriffen. Die mangelnden Zahlen an gesunden Probanden, die in einer Tierklinik vorgestellt werden, begründete in der vorliegenden Studie das Heranziehen von Blutspendern als Vergleichstiere und auch andere Untersucher bedienten sich dieser Herangehensweise (ZALDIVAR-LOPEZ et al., 2011). Diese Ungleichheit zwischen Patienten und Kontrolltieren könnte zu einer Verzerrung der Ergebnisse geführt haben; allerdings wäre zu erwarten, dass in diesem Fall die Dyshämoglobinkonzentrationen der relativ homogenen Vergleichsgruppe sich von jenen der weitaus inhomogeneren Patientenpopulation unterscheiden würden, anstatt ihnen fälschlicherweise zu gleichen.

In abschließender Betrachtung konnte die vorgelegte Arbeit im Gegensatz zu humanen Studien, mit Ausnahme der Methämoglobinkonzentrationen bei Katzen mit urologischen im Vergleich mit gastrointestinalen Erkrankungen, keine Krankheitsprozesse bei Hunden und Katzen identifizieren, die mit einer Erhöhung der Dyshämoglobinkonzentrationen im Vergleich zu gesunden Tieren oder anderen Krankheitsbildern einhergehen. Die retrospektive Natur dieser Untersuchung, die Vielfalt der Krankheitsbilder innerhalb der einzelnen Erkrankungsgruppen und die geringen Patientenzahlen in einigen Untergruppen erschweren die Interpretation dieser Ergebnisse. Weitere, vor allem prospektive, Studien mit Einschluss und Stratifizierung der Patienten nach strengeren Gesichtspunkten sind notwendig, um potenziell vorhandene, tatsächliche Unterschiede besser erfassen zu können.

Jedoch konnte die vorliegende Untersuchung zeigen, dass höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen beim Hund mit einer niedrigeren Überlebensrate einhergehen. Die Assoziation zwischen Überleben und Methämoglobinkonzentrationen war nicht eindeutig, mit höheren Methämoglobinkonzentrationen bei überlebenden Hunden, aber verstorbenen Katzen. Ob und wie diese Ergebnisse zur Prognose von Krankheitsverläufen herangezogen werden könnten, bedarf weiterer Erforschung.

Nicht zuletzt konnten bei anämischen Hunden und Katzen signifikant höhere Methämoglobinkonzentrationen als bei nicht anämischen Tieren nachgewiesen werden. Prospektive Studien müssen diese Ergebnisse hinsichtlich ihres

diagnostischen und therapeutischen Vorteils, wie etwa in der Entscheidungsfindung bei Transfusionsindikationen, prüfen.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

Methämoglobin und Carboxyhämoglobin sind Hämoglobinspezies, die nicht in der Lage sind, Sauerstoff reversibel zu binden und abzugeben. Sie treten beim Menschen als Folge von Vergiftungen und im Rahmen von unterschiedlichen Erkrankungen in erhöhten Konzentrationen auf und können zu einem Sauerstoffdefizit in den peripheren Geweben führen. Ihre Rolle bei Krankheitsprozessen bei Tieren ist weitestgehend unerforscht. Die vorliegende Studie beschreibt die Konzentration dieser Dyshämoglobine in einer Population von Hunden und Katzen und ihre Assoziation mit unterschiedlichen Krankheitsgruppen, Laborwerten und der Überlebensrate.

In diese retrospektive Analyse wurden Hunde und Katzen eingeschlossen, die zwischen dem 01.10.2011 und dem 30.09.2012 an der Medizinischen Kleintierklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München vorgestellt wurden und bei denen eine Blutgasanalyse und Cooximetrie vorgenommen wurde. Neben Signalement, Anamnese, Daten der klinischen Untersuchung, und Ergebnissen von Hämatologie, Biochemie, Blutgasanalyse und Cooximetrie wurde das Auftreten von Blutungen, Transfusionen und die Anzahl der erfüllten SIRS-Kriterien dokumentiert. Zur statistischen Auswertung wurden die Patienten anhand des erkrankten Organsystems als auch der Krankheitsätiologie in Untergruppen unterteilt.

Die medianen Methämoglobinkonzentrationen der 913 untersuchten Hunde betrugen bei der ersten Messung 0,7 % und bei der höchsten Messung 0,8 %. Für die 557 untersuchten Katzen lagen diese Konzentrationen bei 0,5 % und 0,6 %. Die medianen Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Hunde lagen bei der ersten und der höchsten Messung jeweils bei 3,1 %. Bei den Katzen betrugen die entsprechenden Konzentrationen 2,2 % und 2,3 %.

Die Methämoglobin- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Hunde unterschieden sich nicht von jenen der 21 Kontrollhunde. Auch die Dyshämoglobinkonzentrationen der Hunde in den einzelnen Erkrankungsgruppen unterschieden sich weder untereinander noch im Vergleich mit der Kontrollgruppe. Die Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen der Katzen unterschieden sich ebenfalls nicht von jenen der 17 Vergleichskatzen. Allerdings wiesen Katzen mit Erkrankungen des Verdauungstraktes signifikant niedrigere

Methämoglobinkonzentrationen auf als Katzen mit Erkrankungen des Harnapparates. Alle weiteren Vergleiche zwischen Erkrankungsgruppen bei Katzen untereinander und mit der Kontrollgruppe ergaben keine Unterschiede.

Die Methämoglobinkonzentrationen der überlebenden Hunde waren signifikant höher und ihre Carboxyhämoglobinkonzentrationen signifikant niedriger als jene der nicht überlebenden Hunde. Die Methämoglobinkonzentrationen der überlebenden Katzen waren hingegen signifikant niedriger als jene der nicht überlebenden Tiere, während sich die Carboxyhämoglobinkonzentrationen nicht unterschieden. Weder bei Hunden noch bei Katzen gab es Unterschiede in den Met- und Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen Tieren, die bis zu zwei SIRS-Kriterien erfüllten und Tieren, die drei oder vier Kriterien erfüllten.

Hunde mit einem Hämatokrit unter 0,2 l/l hatten signifikant höhere Dyshämoglobinkonzentrationen als Hunde mit einem Hämatokrit von 0,2 l/l oder darüber. Auch bei Katzen mit einem Hämatokrit unter 0,2 l/l waren die Methämoglobinkonzentrationen signifikant höher als bei Katzen mit höherem Hämatokrit, während sich ihre Carboxyhämoglobinkonzentrationen nicht unterschieden. Ein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blutungen und Dyshämoglobinkonzentrationen konnte weder bei Hunden noch bei Katzen demonstriert werden. Die Dyshämoglobinkonzentrationen jener Hunde, die um den Messzeitpunkt eine Transfusion erhielten, waren signifikant höher als die jener Hunde, die nicht transfundiert wurden.

Diese retrospektive Arbeit konnte im Gegensatz zu humanen Studien keine Krankheitsprozesse bei Hunden und Katzen identifizieren, die mit einer klinisch relevanten Erhöhung der Dyshämoglobinkonzentrationen einhergehen. Jedoch konnte die vorliegende Untersuchung zeigen, dass höhere Carboxyhämoglobinkonzentrationen beim Hund mit einer niedrigeren Überlebensrate einhergehen. Die Assoziation zwischen Methämoglobinkonzentrationen und Überleben war nicht eindeutig. Ob und wie diese Ergebnisse zur Prognose von Krankheitsverläufen bei Hunden und Katzen herangezogen werden könnten, bedarf weiterer Erforschung. Nicht zuletzt müssen prospektive Studien den Zusammenhang zwischen schwerer Anämie und höheren Methämoglobinkonzentrationen hinsichtlich ihres diagnostischen Nutzens und therapeutischen Implikationen prüfen.

VII. SUMMARY

Methemoglobin and carboxyhemoglobin are hemoglobin species unable to reversibly bind and release oxygen. In humans, their concentrations are increased as a consequence of intoxications and in the course of different disease processes, which may lead to an oxygen supply deficit in the peripheral tissues. Their role in disease in animals is largely unexplored. This investigation describes the concentrations of these dyshemoglobins in a population of dogs and cats and their association with different disease subtypes, laboratory results and outcome.

Dogs and cats that presented to the Clinic of Small Animal Medicine of the Ludwig-Maximilians-University, Munich between 10/01/2011 and 09/30/2012 who underwent blood gas analysis and cooximetry were included in this retrospective study. Variables recorded included signalment, medical history, clinical exam findings, results of hematology, biochemistry, blood gas and cooximetry measurements as well as occurrence of bleeding, administration of transfusions and the number of fulfilled SIRS criteria. For statistical analysis, patients were divided into disease subgroups according to organ system affected by illness and etiology.

The median methemoglobin concentrations of the first and highest measurements obtained from the 913 studied dogs were 0.7 % and 0.8 %, respectively. The 557 studied cats showed median methemoglobin concentrations of 0.5 % and 0.6 % for the first and highest measurements, respectively. Median carboxyhemoglobin concentrations at first and highest measurements were 3.1 % for dogs, and 2.2 % und 2.3 %, respectively, for cats.

Met- and carboxyhemoglobin concentrations were not different between studied dogs and 21 control animals, and between disease subgroups compared to each other and control animals. Studied cats also did not have different met- and carboxyhemoglobin concentrations compared to 17 control animals. However, cats with gastrointestinal disease had significantly lower methemoglobin concentrations than cats with urinary tract disease. All other comparisons between cat disease subgroups and controls yielded no differences.

Dogs that survived had significantly higher methemoglobin concentrations and significantly lower carboxyhemoglobin concentrations than dogs that died. In

contrast, cats that survived had significantly lower methemoglobin concentrations than cats that died, whereas carboxyhemoglobin concentrations did not differ. For both dogs and cats, there were no differences in met- and carboxyhemoglobin concentrations between animals fulfilling up to two SIRS criteria and those fulfilling three or four criteria.

Dogs with a hematocrit less than 0.2 l/l showed significantly higher dyshemoglobin concentrations than dogs with a hematocrit of 0.2 l/l or higher. Cats with a hematocrit of less than 0.2 l/l also had significantly higher methemoglobin concentrations than cats with higher hematocrits, whereas their carboxyhemoglobin concentrations did not differ. Neither in dogs nor in cats there was a demonstrable association between the occurrence of bleeding and dyshemoglobin concentrations. Dogs that received a transfusion at or around the time of measurement had significantly higher dyshemoglobin concentrations than dogs without transfusions.

In contrast to human studies, this retrospective analysis could not identify disease processes in dogs and cats that were associated with clinically relevant increases in dyshemoglobin concentrations. However, higher carboxyhemoglobin concentrations were associated with lower survival rates in dogs. The association between methemoglobin concentrations and outcome was ambiguous. If and how these findings may be used for prognostication of illness in dogs and cats needs further investigation.

Additionally, prospective studies are needed to examine the association of severe anemia with significant increases in methemoglobin concentrations regarding its diagnostic benefits and therapeutic implications.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

Abdelhalim MAK. The potential influence of high cholesterol diet-induced oxidative stress on composition and properties of red blood cells in rabbits. *Afr J Microbiol Res.* 2010; 4: 836-43.

Allen A, Fisher C, Premawardhena A, Bandara D, Perera A, Allen S, St Pierre T, Olivieri N, Weatherall D. Methemoglobinemia and ascorbate deficiency in hemoglobin E beta thalassemia: Metabolic and clinical implications. *Blood.* 2012; 120: 2939-44.

Allison RW, Lassen ED, Burkhard MJ, Lappin MR. Effect of a bioflavonoid dietary supplement on acetaminophen-induced oxidative injury to feline erythrocytes. *J Am Vet Med Assoc.* 2000; 217: 1157-61.

Alonso JR, Cardellach F, Lopez S, Casademont J, Miro O. Carbon monoxide specifically inhibits cytochrome C oxidase of human mitochondrial respiratory chain. *Pharmacol Toxicol.* 2003; 93: 142-6.

Anand RK, Appachi E. Case report of methemoglobinemia in two patients with food protein-induced enterocolitis. *Clin Pediatr.* 2006; 45: 679-82.

Annane D, Chevret S, Jars-Guincestre MC, Chillet P, Elkharrat D, Gajdos P, Raphael JC. Prognostic factors in unintentional mild carbon monoxide poisoning. *Intensive Care Med.* 2001; 27: 1776-81.

Aravindhan N, Chisholm DG. Sulfhemoglobinemia presenting as pulse oximetry desaturation. *Anesthesiology.* 2000; 93: 883-4.

Arguedas MR, Drake BB, Kapoor A, Fallon MB. Carboxyhemoglobin levels in cirrhotic patients with and without hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology.* 2005; 128: 328-33.

Aronow W, O'Donohue W, Freygang J, Sketch MH. Carboxyhemoglobin levels in

banked blood. *Chest*. 1984; 85: 694-5.

Arslan MT, Arica V, Tutanc M, Arica SG. Methemoglobinemia due to prilocaine administration. *Turk Pediatri Ars*. 2012; 47: 305-6.

Arumugam G, Padmanaban M, Krishnan D, Panneerselvam S, Rajagopal S. Influence of copper, iron, zinc and Fe-3(+) haemoglobin levels on the etiopathogenesis of chronic calcific pancreatitis - A study in patients with pancreatitis. *Biol Trace Elem Res*. 2011; 142: 424-34.

Ash-Bernal R, Wise R, Wright SM. Acquired methemoglobinemia - A retrospective series of 138 cases at 2 teaching hospitals. *Medicine*. 2004; 83: 265-73.

Ashbaugh EA, Mazzaferro EM, McKiernan BC, Drobatz KJ. The association of physical examination abnormalities and carboxyhemoglobin concentrations in 21 dogs trapped in a kennel fire. *J Vet Emerg Crit Care*. 2012; 22: 361-7.

Atkins C, Kaneko J, Congdon L. Methemoglobin reductase deficiency and methemoglobinemia in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1981; 17: 829-32.

Au WY, Ngai CW, Chan WM, Leung RYY, Chan SC. Hemolysis and methemoglobinemia due to hepatitis E virus infection in patient with G6PD deficiency. *Ann Hematol*. 2011; 90: 1237-8.

Avizeh R, Najafzadeh H, Razijalali M, Shirali S. Evaluation of prophylactic and therapeutic effects of silymarin and N-acetylcysteine in acetaminophen-induced hepatotoxicity in cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2010; 33: 95-9.

Bartels H, Harms H. Sauerstoffdissoziationskurven des Blutes von Säugetieren - (Mensch, Kaninchen, Meerschweinchen, Hund, Katze, Schwein, Rind und Schaf). *Pflugers Arch*. 1959; 268: 334-65.

Batchelor J, Fuller J, Woodman DD. An invitro comparison of the oxidative effects of 2 structurally related cephalosporins on normal canine and human hemolysate. *Comp Haematol Int.* 1992; 2: 24-6.

Bates NS, Campbell A. Hydroxycarbamide (hydroxyurea) overdose causes methaemoglobinaemia in dogs [abstract]. *Clin Toxicol.* 2008; 46: 385.

Bauters T, Mondelaers V, Robays H, De Wilde H, Benoit Y, Moerloose B. Methemoglobinemia and hemolytic anemia after rasburicase administration in a child with leukemia. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35: 303-5.

Beall SN, Moorthy S. Jaundice, oximetry, and spurious hemoglobin desaturation. *Anesth Analg.* 1989; 68: 806-7.

Bento C, Maia TM, Carvalhais I, Moita F, Abreu G, Relvas L, Pereira A, Neves JF, Ribeiro ML. Transient neonatal cyanosis associated with a new Hb F variant: Hb F Viseu. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2013; 35: E77-E80.

Berent AC, Todd J, Sergeeff J, Powell LL. Carbon monoxide toxicity: a case series. *J Vet Emerg Crit Care.* 2005; 15: 128-35.

Berry PD, Sessler DI, Larson MD. Severe carbon monoxide poisoning during desflurane anesthesia. *Anesthesiology.* 1999; 90: 613-6.

Birmingham CM, Pan A, Meggison HE, Hoffman RS, Nelson LS. "Octane Booster" ingestion causing refractory methemoglobinemia [abstract]. *Clin Toxicol (Phila).* 2011; 49: 211.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest.* 1992a; 101: 1644-55.

Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992b; 101: 1481-3.

Bonfiglioli R, Carnevali L, Di Lello M, Violante FS. Bilateral hearing loss after dichloromethane poisoning: A case report. *Am J Ind Med*. 2014; 57: 254-7.

Bradberry SM, Aw TC, Williams NR, Vale JA. Occupational methaemoglobinaemia. *Occup Environ Med*. 2001; 58: 611-5.

Breen PH, Isserles SA, Tabac E, Roizen MF, Taitelman UZ. Protective effect of stroma-free methemoglobin during cyanide poisoning in dogs. *Anesthesiology*. 1996; 85: 558-64.

Brown KL, Wilson RF, White MT. Carbon monoxide-induced status epilepticus in an adult. *J Burn Care Res*. 2007; 28: 533-6.

Brunelle JA, Degtiarov AM, Moran RF, Race LA. Simultaneous measurement of total hemoglobin and its derivatives in blood using CO-oximeters: Analytical principles; Their application in selecting analytical wavelengths and reference methods; A comparison of the results of the choices made. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56: 47-69.

Bruskiewicz K, Nelson R, Feldman E, Griffey S. Diabetic ketosis and ketoacidosis in cats: 42 cases (1980-1995). *J Am Vet Med Assoc*. 1997; 211: 188-92.

Bulut M, Turkmen N, Fedakar R, Aydin SA. A case report of fatal oral ingestion of resorcinol. *Mt Sinai J Med*. 2006; 73: 1049-51.

Burke P, Jahangir K, Kolber MR. Dapsone-induced methemoglobinemia Case of the blue lady. *Can Fam Physician*. 2013; 59: 958-61.

Burmester T, Hankeln T. Function and evolution of vertebrate globins. *Acta*

Physiol (Oxf). 2014; 211: 501-14.

Cambier C, Wierinckx M, Clerbaux T, Detry B, Liardet MP, Marville V, Frans A, Gustin P. Haemoglobin oxygen affinity and regulating factors of the blood oxygen transport in canine and feline blood. *Res Vet Sci*. 2004; 77: 83-8.

Centers for Disease Control and Prevention. Case definitions for chemical poisoning. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2004; 54: 1-25.

Centers for Disease Control and Prevention. Severe methemoglobinemia and hemolytic anemia from aniline purchased as 2C-E (4-ethyl-2, 5-dimethoxyphenethylamine), a recreational drug, on the internet-Oregon, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2012; 61: 85-8.

Cevik AA, Unluoglu I, Yanturali S, Kalkan S, Sahin A. Interrelation between the Poisoning Severity Score, carboxyhaemoglobin levels and in-hospital clinical course of carbon monoxide poisoning. *Int J Clin Pract*. 2006; 60: 1558-64.

Champigneulle B, Lecorre M, Bouzguenda H, Lemaire S, Ethuin F, Deleuze P, Rouquette I, Bouhemad B. Late diagnosis of congenital methemoglobinemia in an elderly patient during cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014; 28: 730-2.

Chan B, Ui LQ, Ming TP, Lai CK, Chan BY, Poon WT, Chan A, Bong CC. Methemoglobinemia after ingestion of Chinese herbal medicine in a 9 day-old infant. *Clin Toxicol (Phila)*. 2007; 45: 281-3.

Chan GCF, Lau YL, Yeung CY. End tidal carbon monoxide concentration in childhood haemolytic disorders. *J Paediatr Child Health*. 1998; 34: 447-50.

Chan WB, Law E, Lee YT. Cyanosis in a compulsive urine drinker. *Int J Clin Pract*. 2004; 58: 639-40.

Chan WL, Manauis C, Phua DH. Ciprofloxacin-induced methaemoglobinaemia [abstract]. Clin Toxicol (Phila). 2013; 51: 281.

Chawla R, Kundra P, Bhattacharya A. Asymptomatic methaemoglobinaemia and its implications. Acta Anaesthesiol Scand. 1998; 42: 736-8.

Christopher M. Relation of endogenous Heinz bodies to disease and anemia in cats: 120 cases (1978-1987). J Am Vet Med Assoc. 1989; 194: 1089-95.

Christopher MM, White JG, Eaton JW. Erythrocyte pathology and mechanisms of Heinz body-mediated hemolysis in cats. Vet Pathol. 1990; 27: 299-310.

Christopher MM, Broussard JD, Peterson ME. Heinz body formation associated with ketoacidosis in diabetic cats. J Vet Intern Med. 1995; 9: 24-31.

Chui JSW, Poon WT, Chan KC, Chan AYW, Buckley TA. Nitrite-induced methaemoglobinaemia - aetiology, diagnosis and treatment. Anaesthesia. 2005; 60: 496-500.

Chung NY, Batra R, Itzkevitch M, Boruchov D, Baldauf M. Severe methemoglobinemia linked to gel-type topical benzocaine use: a case report. J Emerg Med. 2010; 38: 601-6.

Claro LM, Leonart MS, Comar SR, do Nascimento AJ. Effect of vitamins C and E on oxidative processes in human erythrocytes. Cell Biochem Funct 2006; 24: 531-5.

Clerbaux T, Gustin P, Detry B, Cao ML, Frans A. Comparative study of the oxyhemoglobin dissociation curve of 4 mammals - man, dog, horse and cattle. Comp Biochem Physiol A Physiol. 1993; 106: 687-94.

Coburn R, Forster R, Kane P. Considerations of the physiological variables that determine the blood carboxyhemoglobin concentration in man. J Clin Invest.

1965; 44: 1899.

Coleman MD, Taylor CT. Effects of dihydrolipoic acid (DHLA), alpha-lipoic acid, N-acetyl cysteine and ascorbate on xenobiotic-mediated methaemoglobin formation in human erythrocytes in vitro. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2003; 14: 121-7.

Coppens MJ, Versichelen LFM, Rolly G, Mortier EP, Struys M. The mechanisms of carbon monoxide production by inhalational agents. *Anaesthesia.* 2006; 61: 462-8.

Corbacioglu SK, Kilicaslan I, Bildik F, Guleryuz A, Bekgoz B, Ozel A, Keles A, Demircan A. Endogenous carboxyhemoglobin concentrations in the assessment of severity in patients with community-acquired pneumonia. *Am J Emerg Med.* 2013; 31: 520-3.

Cunnington AJ, Kendrick SFW, Wamola B, Lowe B, Newton C. Carboxyhemoglobin levels in Kenyan children with plasmodium Falciparum malaria. *Am J Trop Med Hyg.* 2004; 71: 43-7.

Da-Silva SS, Sajan IS, Underwood JP, 3rd. Congenital methemoglobinemia: A rare cause of cyanosis in the newborn - A case report. *Pediatrics.* 2003; 112: e158-61.

Darracq MA, Matteucci MJ. Other causes of methemoglobinemia in pediatric patients and potential explanation for ibuprofen-induced methemoglobinemia. In response to "Toxic methemoglobinemia due to ibuprofen: report of a pediatric case" by Khemiri et al. *J Emerg Med.* 2013; 44: 989-90.

Davidovits M, Barak A, Cleper R, Krause I, Gamzo Z, Eisenstein B. Methaemoglobinaemia and haemolysis associated with hydrogen peroxide in a paediatric haemodialysis centre: a warning note. *Nephrol Dial Transplant.* 2003; 18: 2354-8.

De Las Heras D, Fernández J, Ginès P, Cárdenas A, Ortega R, Navasa M, Barberá JA, Calahorra B, Guevara M, Bataller R. Increased carbon monoxide production in patients with cirrhosis with and without spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology*. 2003; 38: 452-9.

de Siqueira M, Martins I, Costa AC, Andrade EL, Esteves MTC, Lima SA. Reference values for carboxyhemoglobin. *Rev Saude Publica*. 1997; 31: 618-23.

De Torres JP, Strom JA, Jaber BL, Hendra KP. Hemodialysis-associated methemoglobinemia in acute renal failure. *Am J Kidney Dis*. 2002; 39: 1307-9.

Devlin JJ, Morgan BW. Methemoglobinemia and carboxyhemoglobinemia associated with Zosyn-induced bite cell hemolytic anemia [abstract]. *Clin Toxicol*. 2012; 50: 685-6.

Dogan A, Yarlioglues M, Gul I, Kaya MG, Ozdogru I, Kalay N, Inanc MT, Ozdogru M, Ardic I, Dogdu O, Eryol NK, Ergin A, Oguzhan A. Acute effects of passive smoking on left ventricular systolic and diastolic function in healthy volunteers. *J Am Soc Echocardiogr*. 2011; 24: 185-91.

Doko Y, Iranami H, Fujii K, Yamazaki A, Shimogai M, Hatano Y. Severe methemoglobinemia after dental anesthesia: a warning about propitocaine-induced methemoglobinemia in neonates. *J Anesth*. 2010; 24: 935-7.

DomBourian M, Ezhuthachan A, Kohn A, Berman B, Sykes E. A 5-hour-old male neonate with cyanosis. *Lab Med*. 2015; 46: 60-3; quiz e14.

Dörfelt R, Turković V, Teichmann S. Rauchvergiftungen bei Hunden und Katzen—eine retrospektive Studie über 5,5 Jahre. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere*. 2014; 42: 303-9.

Dörfelt R (2015) Persönliche Mitteilung. Ed Unger K

Dorresteijn MJ, Pickkers P. Carboxyhemoglobin levels during human inflammation. *Crit Care*. 2012; 16: 424-5.

Dötsch J, Demirakça S, Kratz M, Repp R, Knerr I, Rascher W. Comparison of methylene blue, riboflavin, and N-acetylcysteine for the reduction of nitric oxide-induced methemoglobinemia. *Crit Care Med*. 2000; 28: 958-61.

Drobatz KJ, Walker LM, Hendricks JC. Smoke exposure in dogs: 27 cases (1988-1997). *J Am Vet Med Assoc*. 1999a; 215: 1306-11.

Drobatz KJ, Walker LM, Hendricks JC. Smoke exposure in cats: 22 cases (1986-1997). *J Am Vet Med Assoc*. 1999b; 215: 1312-6.

Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 2: application in disease. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010a; 20: 289-97.

Edwards ML. Hyperbaric oxygen therapy. Part 1: history and principles. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010b; 20: 284-8.

Ehlers M, McCloskey D, Devejian NS. Alarming levels of carboxyhemoglobin in a unit of banked blood. *Anesth Analg*. 2003; 97: 289-90.

Ehlers M, Labaze G, Hanakova M, McCloskey D, Wilner G. Alarming levels of carboxyhemoglobin in banked blood. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2009; 23: 336-8.

El-Din Bessa SS, Ali EMM, Abd El-Wahab AE, Nor El-Din SAEM. Heme oxygenase-1 mRNA expression in Egyptian patients with chronic liver disease. *Hepat Mon*. 2012; 2012: 278-85.

Emran MA, Martin TR, Villalba M, Blasco TA, Sulkowski RJ, Shah M. Methemoglobinemia in a trauma patient. *J Trauma*. 2004; 57: 642-4.

Engel RR, Rodkey FL, Krill CE. Carboxyhemoglobin levels as an index of hemolysis. *Pediatrics*. 1971; 47: 723.

Fang Z, Eger E, Laster M, Chortkoff B, Kandel L, Ionescu P. Carbon monoxide production from degradation of desflurane, enflurane, isoflurane, halothane, and sevoflurane by Soda Lime and Baralyme. *Anesth Analg*. 1995; 80: 1187-93.

Fazekas AS, Wewalka M, Zauner C, Funk GC. Carboxyhemoglobin levels in medical intensive care patients: a retrospective, observational study. *Crit Care*. 2012; 16: R6.

Fermo E, Bianchi P, Vercellati C, Marcello AP, Garatti M, Marangoni O, Barcellini W, Zanella A. Recessive hereditary methemoglobinemia: two novel mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase gene. *Blood Cells Mol Dis*. 2008; 41: 50-5.

Figuera RA, Souza TM, Langohr I, Barros CSL. Experimental onion *Allium cepa* (Liliaceae) poisoning in cats. *Pesqui Vet Bras*. 2002; 22: 79-84.

Finco D, Duncan J, Schall W, Prasse K. Acetaminophen toxicosis in the cat. *J Am Vet Med Assoc*. 1975; 166: 469-72.

Fine DM, Eyster GE, Anderson LK, Smitley A. Cyanosis and congenital methemoglobinemia in a puppy. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1999; 35: 33-5.

Fitzgerald KT, Flood AA. Smoke inhalation. *Clin Tech Small Anim Pract*. 2006; 21: 205-14.

Foresti R, Bani-Hani MG, Motterlini R. Use of carbon monoxide as a therapeutic agent: promises and challenges. *Intensive Care Med*. 2008; 34: 649-58.

Fragio C, Daza MA, Portero M, Rodriguez M, Cruz F, Fermin ML. Comparison of blood gas and co-oximetry measurements in venous and arterial samples in

unsedated healthy dogs using Radiometer ABL-90 Flex [abstract]. *J Vet Emerg Crit Care*. 2014; 24: S33-S5.

Fuller FW. The side effects of silver sulfadiazine. *J Burn Care Res*. 2009; 30: 464-70.

Funk DJ, Clay AS. A 29-year-old woman with sudden anemia and arterial oxygen desaturation. *Chest*. 2007; 131: 621-3.

Gamakaranage C, Rodrigo C, Weerasinghe S, Gnanathan A, Puvanaraj V, Fernando H. Complications and management of acute copper sulphate poisoning; a case discussion. *J Occup Med Toxicol*. 2011; 6: 34-8.

Gassmann M, Lutz TA. Blut. In: *Physiologie der Haustiere*. Engelhardt W, Breves G, eds. Stuttgart: Enke 2005: 193-229.

Gaunt S, Baker D, Green R. Clinicopathologic evaluation N-acetylcysteine therapy in acetaminophen toxicosis in the cat. *Am J Vet Res*. 1981; 42: 1982-4.

Geetha A, Priya MDL, Jeyachristy SA, Surendran R. Level of oxidative stress in the red blood cells of patients with liver cirrhosis. *Indian J Med Res*. 2007; 126: 204-10.

Geffré A, Friedrichs K, Harr K, Concordet D, Trumel C, Braun JP. Reference values: a review. *Vet Clin Pathol*. 2009; 38: 288-98.

Gibbon KJ, Cyborski JM, Guzinski MV, Viviano KR, Trepanier LA. Evaluation of adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream for the placement of jugular catheters in healthy cats. *J Vet Pharmacol Ther*. 2003; 26: 439-41.

Grabowska T, Skowronek R, Nowicka J, Sybirska H. Prevalence of hydrogen cyanide and carboxyhaemoglobin in victims of smoke inhalation during enclosed-space fires: a combined toxicological risk. *Clin Toxicol*. 2012; 50: 759-63.

Grieb G, Groger A, Bozkurt A, Stoffels I, Piatkowski A, Pallua N. The diversity of carbon monoxide intoxication: Medical courses can differ extremely - A case report. *Inhal Toxicol.* 2008; 20: 911-5.

Gros G. Atmung. In: *Physiologie der Haustiere*. Engelhardt W, Breves G, eds. Stuttgart: Enke 2005: 230-67.

Grossenbacher FJM, Bankole E, Roussel V, Lamiable D. Life-threatening methemoglobinemia induced by vehicle exhaust fumes in a suicide attempt [abstract]. *Clin Toxicol.* 2012; 50: 316.

Guay J. Methemoglobinemia related to local anesthetics: A summary of 242 episodes. *Anesth Analg.* 2009; 108: 837-45.

Guillaumin J, Hopper K. Successful outcome in a dog with neurological and respiratory signs following smoke inhalation. *J Vet Emerg Crit Care.* 2013; 23: 328-34.

Gupta A, Jain N, Agrawal A, Khanna A, Gutch M. A fatal case of severe methaemoglobinemia due to nitrobenzene poisoning. *Emerg Med J.* 2012; 29: 70-1.

Guzman JA. Carbon monoxide poisoning. *Crit Care Clin.* 2012; 28: 537-48.

Hadjiliadis D, Govert JA. Methemoglobinemia after infusion of ifosfamide chemotherapy. First report of a potentially serious adverse reaction related to ifosfamide. *Chest.* 2000; 118: 1208-10.

Hamilton MN, Edelstein SJ. Cat hemoglobin: pH-dependent cooperativity of oxygen binding. *Science.* 1972; 178: 1104-6.

Hampson NB. Carboxyhemoglobin elevation due to hemolytic anemia. *J Emerg Med.* 2007; 33: 17-9.

Hampson NB. Stability of carboxyhemoglobin in stored and mailed blood samples. *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 191-5.

Hampson NB, Hauff NM. Carboxyhemoglobin levels in carbon monoxide poisoning: do they correlate with the clinical picture? *Am J Emerg Med.* 2008; 26: 665-9.

Hampson NB, Dunn SL, Surveillance U-CCP. Symptoms of carbon monoxide poisoning do not correlate with the initial carboxyhemoglobin level. *Undersea Hyperb Med.* 2012; 39: 657-65.

Hardie EM. Life-threatening bacterial infection. *Comp Cont Educ Pract.* 1995; 17: 763-78.

Hare GMT, Mu A, Romaschin A, Tsui AKY, Shehata N, Beattie WS, Mazer CD. Plasma methemoglobin as a potential biomarker of anemic stress in humans. *Can J Anaesth.* 2012; 59: 348-56.

Harvey J, Kornick H. Phenazopyridine toxicosis in the cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1976; 169: 327-31.

Harvey J, Rackear D. Experimental onion-induced hemolytic anemia in dogs. *Vet Pathol.* 1985; 22: 387-92.

Harvey J, French T, Senior D. Hematologic abnormalities associated with chronic acetaminophen administration in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1986; 189: 1334-5.

Harvey J, King R, Berry C, Blue J. Methaemoglobin reductase deficiency in dogs. *Comp Haematol Int.* 1991; 1: 55-9.

Harvey JW, Ling GV, Kaneko JJ. Methemoglobin reductase deficiency in a dog. *J Am Vet Med Assoc.* 1974; 164: 1030-3.

Harvey JW, Sameck JH, Burgard FJ. Benzocaine-induced methemoglobinemia in dogs. *J Am Vet Med Assoc.* 1979; 175: 1171-5.

Harvey JW, Keitt AS. Studies of the efficacy and potential hazards of methylene blue therapy in aniline-induced methaemoglobinaemia. *Br J Haematol.* 1983; 54: 29-41.

Harvey JW, Dahl M, High ME. Methemoglobin reductase deficiency in a cat. *J Am Vet Med Assoc.* 1994; 205: 1290-1.

Harvey JW. Congenital erythrocyte enzyme deficiencies. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 1996; 26: 1003-11.

Harvey JW, Stockham SL, Scott MA, Johnson PJ, Donald JJ, Chandler CJ. Methemoglobinemia and eccentrocytosis in equine erythrocyte flavin adenine dinucleotide deficiency. *Vet Pathol.* 2003; 40: 632-42.

Harvey JW. Pathogenesis, laboratory diagnosis, and clinical implications of erythrocyte enzyme deficiencies in dogs, cats, and horses. *Vet Clin Pathol.* 2006; 35: 144-56.

Hauptman J, Walshaw R, Olivier N. Evaluation of the sensitivity and specificity of diagnostic criteria for sepsis in dogs. *Vet Surg.* 1997; 26: 393-7.

Hawkins LC, Sutton NM. Incidence of methaemoglobinaemia in canine and feline paracetamol (acetaminophen) poisoning and the development of hepatotoxicity [abstract]. *Clin Toxicol.* 2009; 47: 479.

Hayashi M, Takahashi T, Morimatsu H, Fujii H, Taga N, Mizobuchi S, Matsumi M, Katayama H, Yokoyama M, Taniguchi M. Increased carbon monoxide concentration in exhaled air after surgery and anesthesia. *Anesth Analg.* 2004; 99: 444-8.

Haymond S, Cariappa R, Eby CS, Scott MG. Laboratory assessment of oxygenation in methemoglobinemia. *Clin Chem*. 2005; 51: 434-44.

Hermans G, Wilmer A, Knockaert D, Meyns B. Endogenous carbon monoxide production: A rare and detrimental complication of extracorporeal membrane oxygenation. *ASAIO J*. 2008; 54: 633-5.

Herrmann K, Haskins S. Determination of P-50 for feline hemoglobin. *J Vet Emerg Crit Care*. 2005; 15: 26-31.

Hill AS, Rogers QR, O'Neill SL, Christopher MM. Effects of dietary antioxidant supplementation before and after oral acetaminophen challenge in cats. *Am J Vet Res*. 2005; 66: 196-204.

Hol S, de Vooght KMK, van der Spoel JJI, van Solinge WW, Kemperman H. A 56-year-old man with an apparently normal oxygen saturation and a dead canary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012; 186: 928-9.

Holahan ML, Littman MP, Hayes CL. Presumptive hepatotoxicity and rhabdomyolysis secondary to phenazopyridine toxicity in a dog. *J Vet Emerg Crit Care*. 2010; 20: 352-8.

Hopkins J. Suspected carbon-monoxide poisoning in cats. *Vet Rec*. 1995; 136: 204.

Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G. Das Blut. In: *Biochemie des Menschen*. Horn F, Moc I, Schneider N, Grillhösl C, Berghold S, Lindenmeier G, eds. Stuttgart: Thieme 2005: 475-535.

Horne M, Waterman M, Simon L, Garriot J, Foerster E. Methemoglobinemia from sniffing butyl nitrite. *Ann Intern Med*. 1979; 91: 417-8.

Horváth I, Donnelly LE, Kiss A, Paredi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Raised

levels of exhaled carbon monoxide are associated with an increased expression of heme oxygenase-1 in airway macrophages in asthma: A new marker of oxidative stress. *Thorax*. 1998; 53: 668-72.

Howdieshell TR, Sussman A, Dipiro J, McCarten M, Mansberger A. Reliability of *in vivo* mixed venous oximetry during experimental hypertriglyceridemia. *Crit Care Med*. 1992; 20: 999-1004.

Hunter L, Gordge L, Dargan PI, Wood DM. Methaemoglobinaemia associated with the use of cocaine and volatile nitrites as recreational drugs: a review. *Br J Clin Pharmacol*. 2011; 72: 18-26.

Huston B, Froloff V, Mills K, McGee M. Carbon monoxide poisoning and death in a large enclosed ventilated area. *J Forensic Sci*. 2013; 58: 1651-3.

Iheagwara KN, Thom SR, Deutschman CS, Levy RJ. Myocardial cytochrome oxidase activity is decreased following carbon monoxide exposure. *BBA-Mol Basis Dis*. 2007; 1772: 1112-6.

Jackson CB, Drobatz K. Neurologic dysfunction associated with smoke exposure in dogs [abstract]. *J Vet Emerg Crit Care*. 2002; 12: 193.

Jaffe ER, Neumann G. Hereditary methemoglobinemia, toxic methemoglobinemia and reduction of methemoglobin. *Ann N Y Acad Sci*. 1968; 151: 795-805.

Jain MD, Nikonova A. Methemoglobinemia from curing salt. *Can Med Assoc J*. 2013; 185: E771.

Jay G, McKindley D. Alterations in pharmacokinetics of carboxyhemoglobin produced by oxygen under pressure. *Undersea Hyperb Med*. 1997; 24: 165-73.

Jensen FB. Nitrite transport into pig erythrocytes and its potential biological role. *Acta Physiol Scand*. 2005; 184: 243-51.

Jin K. Rhabdomyolysis, methemoglobinemia and acute kidney injury after indoxacarb poisoning. *Clin Toxicol (Phila)*. 2012; 50: 227.

Kakavas S, Papanikolaou A, Ballis E, Tatsis N, Goga C, Tatsis G. Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels as prognostic markers in acute pulmonary embolism. *Am J Emerg Med*. 2015; 33: 563-8.

Kales SN, Feldman J, Pepper L, Fish SS, Ozonoff D, Christiani DC. Carboxyhemoglobin levels in patients with cocaine-related chest pain. *Chest*. 1994; 106: 147-50.

Kandall SR, Landaw SA, Thaler MM. Carboxyhemoglobin exchange between donors and recipients of blood transfusions. *Pediatrics*. 1973; 52: 716-8.

Kang MH, Park HM. Hypertension after ingestion of baked garlic (*Allium sativum*) in a dog. *J Vet Med Sci*. 2010; 72: 515-8.

Kaplan M, Hammerman C, Vreman HJ, Wong RJ, Stevenson DK. Severe hemolysis with normal blood count in a glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient neonate. *J Perinatol*. 2008; 28: 306-9.

Kath MA, Shupp JW, Matt SE, Shaw JD, Johnson LS, Pavlovich AR, Brant JD, Mete M, Jeng JC, Jordan MH. Incidence of methemoglobinemia in patients receiving cerium nitrate and silver sulfadiazine for the treatment of burn wounds: A burn center's experience. *Wound Repair Regen*. 2011; 19: 201-4.

Kawasumi H, Tanaka E, Hoshi D, Kawaguchi Y, Yamanaka H. Methemoglobinemia induced by trimethoprim-sulfamethoxazole in a patient with systemic Lupus erythematosus. *Intern Med*. 2013; 52: 1741-3.

Kedar PS, Warang P, Nadkarni AH, Colah RB, Ghosh K. A novel G143D mutation in the NADH-cytochrome b5 reductase gene in an Indian patient with type I recessive hereditary methemoglobinemia. *Blood Cells Mol Dis*. 2008; 40:

323-7.

Kent M, Creevy KE, deLahunta A. Clinical and Neuropathological Findings of Acute Carbon Monoxide Toxicity in Chihuahuas Following Smoke Inhalation. *J Am Anim Hosp Assoc.* 2010; 46: 259-64.

Kerger H, Dodidou P, Passani-Kruppa D, Gruttner J, Birmelin M, Volz A, Waschke KF. Excessive methaemoglobinaemia and multi-organ failure following 4-DMAP antidote therapy. *Resuscitation.* 2005; 66: 231-5.

Kerl ME, Langdon PF, Wiedmeyer CE, Branson KR. Evaluation of hematological, chemistry and blood gas values in dogs receiving hemoglobin glutamer-200. *J Vet Emerg Crit Care.* 2007; 17: 37-44.

Kesner KL, Ramaiah VK, Hemmer LB, Koht A. Anesthesia implications of waterpipe use. *J Clin Anesth.* 2012; 24: 137-40.

Khan A, Adams A, Simmons G, Sutton T. Deadly meatballs—a near fatal case of methaemoglobinaemia. *N Z Med J.* 2006; 119: 21-214.

Khan AM, Singh NT, Bilgrami S. Flutamide induced methemoglobinemia. *J Urol.* 1997; 157: 1363.

Khemiri M, Labassi A, Bagais A, Barsaoui S. Toxic methemoglobinemia due to ibuprofen: report of a pediatric case. *J Emerg Med.* 2010; 39: 216-7.

King A, Menke N, Katz K. Am I blue? Highest reported methemoglobin level after boiler water ingestion [abstract]. *Clin Toxicol.* 2012; 50: 660.

Kobayashi A, Mizukami H, Sakamoto N, Yamaki T, Kunii H, Nakazato K, Takeishi Y. Endogenous carbon monoxide concentration in blood levels elevates in acute coronary syndrome of nonsmoker population. *Fukushima J Med Sci.* 2015; 61: 72-8.

Kohl BA, Domski A, Pavan K, Fortino M. Use of telemedicine for the identification and treatment of sulfamethoxazole-induced methaemoglobinemia. *J Telemed Telecare*. 2012; 18: 362-4.

Köthe L, Radke J. Carboxyhemoglobin concentration in carbon monoxide poisoning. *Anaesthesist*. 2010; 59: 529-34.

Krake AC, Arendt TD, Teachout DJ, Raffae MR, Christopher MM, Stowe CM, Perman V. Cetacaine-induced methemoglobinemia in domestic cats. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1985; 21: 527-34.

Kules J, Mayer I, Rafaj RB, Matijatko V, Kis I, Kucer N, Brkljacic M, Mrljak V. Co-oximetry in clinically healthy dogs and effects of time of post sampling on measurements. *J Small Anim Pract*. 2011; 52: 628-31.

Kurlandsky LE, Anbar RD, Soultan ZN. Carboxyhemoglobin level has a positive correlation with FEV1 in patients with cystic fibrosis [abstract]. *Pediatr Pulmonol*. 2009: 255.

Kurlandsky LE. Elevated carboxyhemoglobin in active asthma and allergic rhinitis as measured by pulse CO-oximetry. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2013; 26: 35-7.

La Fauci G, Weiser G, Steiner IP, Shavit I. Carbon monoxide poisoning in narghile (water pipe) tobacco smokers. *CJEM*. 2012; 14: 57-9.

Lampert R, Brandt L. Influence of hyperbilirubinemia on the measurement of oxygenated hemoglobin (O₂Hb), carboxyhemoglobin (COHb) and methemoglobin (metHb) by multiwavelength oximeters. *Anaesthesist*. 1993; 42: 702-9.

Laney RF, Hoffman RS. Methemoglobinemia secondary to automobile exhaust fumes. *Am J Emerg Med*. 1992; 10: 426-8.

Larson A, Stidham T, Banerji S, Kaufman J. Seizures and methemoglobinemia in an infant after excessive EMLA application. *Pediatr Emerg Care*. 2013; 29: 377-9.

Lee E, Phua DH, Lim BL, Goh HK. Severe chlorate poisoning successfully treated with methylene blue. *J Emerg Med*. 2013; 44: 381-4.

Lee KW, Yamato O, Tajima M, Kuraoka M, Omae S, Maede Y. Hematologic changes associated with the appearance of eccentrocytes after intragastric administration of garlic extract to dogs. *Am J Vet Res*. 2000; 61: 1446-50.

Leoncini S, Rossi V, Signorini C, Tanganelli I, Comporti M, Ciccoli L. Oxidative stress, erythrocyte ageing and plasma non-protein-bound iron in diabetic patients. *Free Radic Res*. 2008; 42: 716-24.

Letchworth G, Bentinck Smith J, Bolton G, Wootton J, Family L. Cyanosis and methemoglobinemia in two dogs due to a NADH [nicotinamideadenine dinucleotide] methemoglobin reductase deficiency. *J Am Anim Hosp Assoc*. 1977; 13: 75-9.

Levine BS, FurediMachacek EM, Brown AP, Tomlinson MJ. Subchronic toxicity and reversibility of WR6026 dihydrochloride, an 8-aminoquinoline antileishmanial drug, in rats and dogs. *Drug Dev Res*. 1997; 40: 75-87.

Levine M, O'Connor AD, Tasset M. Methemoglobinemia after a mediastinal stab wound. *J Emerg Med*. 2013; 45: E153-E6.

Levy RJ, Nasr VG, Rivera O, Roberts R, Slack M, Kanter JP, Ratnayaka K, Kaplan RF, McGowan FX. Detection of carbon monoxide during routine anesthetics in infants and children. *Anesth Analg*. 2010; 110: 747-53.

Lim SF, Tan IK. Quantitative determination of methaemoglobin and carboxyhaemoglobin by co-oximetry, and effect of anticoagulants. *Ann Clin Biochem*. 1999; 36: 774-6.

Liu G, Ding X, Xu G. Relationship between changes of arterial carbon monoxide levels and APACHE II score in patients with septic shock [abstract]. J Emerg Med. 2003; 6: 018.

Liu X, Spolarics Z. Methemoglobin is a potent activator of endothelial cells by stimulating IL-6 and IL-8 production and E-selectin membrane expression. Am J Physiol Cell Physiol. 2003; 285: C1036-C46.

Lopez-Herce J, Borrego R, Bustinza A, Carrillo A. Elevated carboxyhemoglobin associated with sodium nitroprusside treatment. Intensive Care Med. 2005; 31: 1235-8.

Lopez DM, Weingarten-Arams JS, Singer LP, Conway EE. Relationship between arterial, mixed venous, and internal jugular carboxyhemoglobin concentrations at low, medium, and high concentrations in a piglet model of carbon monoxide toxicity. Crit Care Med. 2000; 28: 1998-2001.

Lorenzo FRt, Phillips JD, Nussenzweig R, Lingam B, Koul PA, Schrier SL, Prchal JT. Molecular basis of two novel mutations found in type I methemoglobinemia. Blood Cells Mol Dis. 2011; 46: 277-81.

Love L, Singer M. Anesthesia case of the month. J Am Vet Med Assoc. 2013; 242: 753-6.

Lynch A, Tobias JD. Acute valproate ingestion induces symptomatic methemoglobinemia. Pediatr Emerg Care. 1998; 14: 205-7.

Lyons B, Frizelle H, Kirby F, Casey W. The effect of passive smoking on the incidence of airway complications in children undergoing general anaesthesia. Anaesthesia. 1996; 51: 324-6.

Mahoney JJ, Vreman HJ, Stevenson DK, Vankessel AL. Measurement of carboxyhemoglobin and total hemoglobin by 5 specialized spectrophotometers

(co-oximeters) in comparison with reference methods. Clin Chem. 1993; 39: 1693-700.

Malhotra R, Hughes G. Methaemoglobinaemia presenting with status epilepticus. J Accid Emerg Med. 1996; 13: 427-30.

Mariani CL. Full recovery following delayed neurologic signs after smoke inhalation in a dog. J Vet Emerg Crit Care. 2003; 13: 235-9.

Marks A, Luo HY, Chui DHK, Greenberg J. Hemoglobin Shady Grove: A novel fetal methemoglobin variant. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60: E55-E6.

Marsh PS. Fire and smoke inhalation injury in horses. Vet Clin North Am Equine Pract. 2007; 23: 19-30.

Marshall MD, Kales SN, Christiani DC, Goldman RH. Are reference intervals for carboxyhemoglobin appropriate - A survey of Boston area laboratories. Clin Chem. 1995; 41: 1434-8.

Matthews NS, Hartke S, Allen JC. An evaluation of pulse oximeters in dogs, cats and horses. Vet Anaesth Analg. 2003; 30: 3-14.

McFarlane D. Smoke-inhalation injury in the horse. J Equine Vet Sci. 1995; 15: 159-62.

McKenna JA, Sacco J, Son TT, Trepanier LA, Callan MB, Harvey JW, Arndt JW. Congenital methemoglobinemia in a dog with a promoter deletion and a nonsynonymous coding variant in the gene encoding cytochrome b5. J Vet Intern Med. 2014; 28: 1626-31.

McRobb C, Walczak R, Lawson S, Lodge A, Lockhart E, Bandarenko N, Ing R. Carboxyhemoglobinemia in a pediatric cardiopulmonary bypass patient derived from a contaminated unit of allogenic blood. Perfusion. 2011; 26: 302-7.

Means C. Skunk spray toxicosis: An odiferous tale. *Vet Med* 2013; 108: 172–8.

Melley DD, Finney SJ, Elia A, Lagan AL, Quinlan GJ, Evans TW. Arterial carboxyhemoglobin level and outcome in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007; 35: 1882-7.

Mizutani T, Hojo M. Severe hypoxaemia due to methaemoglobinaemia and aspiration pneumonia. *Emerg Med J*. 2012; 29: 74-6.

Moncure M, Brathwaite CEM, Samaha E, Marburger R, Ross SE. Carboxyhemoglobin elevation in trauma victims. *J Trauma*. 1999; 46: 424-7.

Morita T, Saeki H, Imai S, Ishii T. Erythrocyte oxidation in artificial *Babesia gibsoni* infection. *Vet Parasitol*. 1996; 63: 1-7.

Mostafazadeh B, Farzaneh E. Blood levels of methemoglobin in patients with aluminum phosphide poisoning and its correlation with patient's outcome. *Ther Drug Monit*. 2011; 33: 474.

Moussa S. Oxidative stress in diabetes mellitus. *Romanian J Biophys*. 2008; 18: 225-36.

Müller-Oerlinghausen B, Baethke R. Untersuchungen zur Methämoglobinbildung nach Phenacetingabe an Katzen verschiedenen Lebensalters. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmakol Exp Pathol*. 1966; 253: 327-35.

Murase T, Ueda T, Yamato O, Tajima M, Maede Y. Oxidative damage and enhanced erythrophagocytosis in canine erythrocytes infected with *Babesia gibsoni*. *J Vet Med Sci*. 1996; 58: 259-61.

Murphy NG, Keefe LD, Magee KD, Carew MA, Sonier T, Thompson JR, Bona RD. Methemoglobinemia from radiator antifreeze ingestion: Toxicity from an additive [abstract]. *Clin Toxicol*. 2009; 47: 759.

Nasr V, Emmanuel J, Deutsch N, Slack M, Kanter J, Ratnayaka K, Levy R. Carbon monoxide re-breathing during low-flow anaesthesia in infants and children. *Br J Anaesth.* 2010; 105: 836-41.

Nathanson A, Mohsenifar Z. Carboxyhemoglobin levels as a predictor of mortality in acute respiratory failure. *J Intensive Care Med.* 1999; 14: 148-50.

Nessim SJ, Lipman ML. Cyanosis in a hemodialysis patient. *Kidney Int.* 2010; 78: 327-8.

Ochoa JB, Udekwu AO, Billiar TR, Curran RD, Cerra FB, Simmons RL, Peitzman AB. Nitrogen oxide levels in patients after trauma and during sepsis. *Ann Surg.* 1991; 214: 621.

Ogawa E, O'Callaghan SS, Agar NS. Methaemoglobin formation in the koala and the possum. *Comp Haematol Int.* 1998; 8: 171-3.

Ohashi K, Yukioka H, Hayashi M, Asada A. Elevated methemoglobin in patients with sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42: 713-6.

Oldfield V, Perry CM. Rasburicase - A review of its use in the management of anticancer therapy-induced hyperuricaemia. *Drugs.* 2006; 66: 529-45.

Orr TM, Orr DL. Methemoglobinemia secondary to over-the-counter Anbesol. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011; 111: E7-E11.

Ott DE. Carboxyhemoglobinemia due to peritoneal smoke absorption from laser tissue combustion at laparoscopy. *J Clin Laser Med Surg.* 1998; 16: 309-15.

Otto CM. Sepsis in veterinary patients: What do we know and where can we go? *J Vet Emerg Crit Care.* 2007; 17: 329-32.

Owens EO. Endogenous carbon monoxide production in disease. *Clin Biochem.*

2010; 43: 1183-8.

Park JS, Kim H, Lee SW, Min JH. Successful treatment of methemoglobinemia and acute renal failure after indoxacarb poisoning. *Clin Toxicol.* 2011; 49: 744-6.

Park KH, Kim H, Lee CC, Cha KC, Park SM, Ji HJ, Do HH, Lee KH, Hwang SO, Singer AJ. Dapsone intoxication: Clinical course and characteristics. *Clin Toxicol.* 2010; 48: 516-21.

Pauluhn J. Aniline-induced methemoglobinemia in dogs: Pitfalls of route-to-route extrapolations. *Inhal Toxicol.* 2002; 14: 959-73.

Pauluhn J. Concentration-dependence of aniline-induced methemoglobinemia in dogs: A derivation of an acute reference concentration. *Toxicology.* 2005; 214: 140-50.

Peck MD. Structure fires, smoke production, and smoke alarms. *J Burn Care Res.* 2011; 32: 511-8.

Percy MJ, Barnes C, Crighton G, Leventer RJ, Wynn R, Lappin TR. Methemoglobin reductase deficiency: Novel mutation is associated with a disease phenotype of intermediate severity. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2012; 34: 457-60.

Pickett BD, Morgan DL, Chundru P, Bebartta VS, Borys DJ. Survival despite lethal level of methemoglobin [abstract]. *Clin Toxicol.* 2011; 49: 211-2.

Planz C, Nathues H, Brinkmann U, Beilage EG. Kohlenmonoxidvergiftung bei Absetzferkeln. *Tierarztl Prax Ausg G Grosstiere Nutztiere.* 2010; 38: 237-42.

Pollack ES, Pollack CV. Incidence of subclinical methemoglobinemia in infants with diarrhea. *Ann Emerg Med.* 1994; 24: 652-6.

Purvis D, Kirby R. Systemic inflammatory response syndrome: Septic shock. *Vet*

Clin North Am Small Anim Pract. 1994; 24: 1225-47.

Rae HA. Onion toxicosis in a herd of beef cows. Can Vet J. 1999; 40: 55-7.

Rahilly L, Mandell DC. Carbon monoxide. In: Small Animal Critical Care Medicine. Silverstein DC, Hopper K, eds. St. Louis: Saunders Elsevier 2009: 369-73.

Rawa K, Chelmecka-Hanusiewicz L, Plochocka D, Pawinska-Wasikowska K, Balwierz W, Burzynska B. Characterization of a novel mutation in the NADH-cytochrome b5 reductase gene responsible for rare hereditary methaemoglobinaemia type I. Acta Haematol. 2013; 130: 122-5.

Reilly PEB, Winzor DJ. Oxygen affinity and capacity in methaemoglobinaemia. Biochem Mol Biol Educ. 2000; 28: 192-3.

Reynolds KJ, Palayiwa E, Moyle JTB, Sykes MK, Hahn CEW. The effect of dyshemoglobins on pulse oximetry: Part I, theoretical approach and part II, experimental results using an in vitro test system. J Clin Monit. 1993; 9: 81-90.

Rishi M, Chaudhry S. Case 1: A blue infant with chocolate-coloured blood. Paediatr Child Health (Oxford). 2011; 16: 333-4.

Robertson JE, Christopher MM, Rogers QR. Heinz body formation in cats fed baby food containing onion powder. J Am Vet Med Assoc. 1998; 212: 1260.

Rodkey FL, Hill TA, Pitts LL, Robertson RF. Spectrophotometric measurement of carboxyhemoglobin and methemoglobin in blood. Clin Chem. 1979; 25: 1388-93.

Rossing RG, Cain SM. A nomogram relating pO₂, pH, temperature and hemoglobin saturation in dog. J Appl Physiol. 1966; 21: 195-201.

Roth D, Hubmann N, Havel C, Herkner H, Schreiber W, Laggner A. Victim of

carbon monoxide poisoning identified by carbon monoxide oximetry. *J Emerg Med.* 2011; 40: 640-2.

Roth D, Krammel M, Schreiber W, Herkner H, Havel C, Laggner AN. Unrecognized carbon monoxide poisoning leads to a multiple-casualty incident. *J Emerg Med.* 2013; 45: 559-61.

Rumbeiha W, Oehme F. Methylene blue can be used to treat methemoglobinemia in cats without inducing Heinz body hemolytic anemia. *Vet Hum Toxicol.* 1992; 34: 120-2.

Rumbeiha WK, Lin YS, Oehme FW. Comparison of N-acetylcysteine and methylene blue, alone or in combination, for treatment of acetaminophen toxicosis in cats. *Am J Vet Res.* 1995; 56: 1529-33.

Rusca M, Oddo M, Schaller MD, Liaudet L. Carboxyhemoglobin formation as an unexpected side effect of inhaled nitric oxide therapy in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2004; 32: 2537-9.

Ryoo SM, Sohn CH, Oh BJ, Kim WY, Lim KS. A case of severe methemoglobinemia caused by hair dye poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2014; 33: 103-5.

Saeui C, Charlton N, Brady WJ. Biochemical issues in emergency medicine: Diagnostic and therapeutic considerations of selected toxic presentations. *Am J Emerg Med.* 2012; 30: 231-5.

Sakurai K. Über die Rückbildung des Met-Hämoglobins. III. Mitteilung: Versuche am lebenden Tier. *Arch Exp Pathol Pharm.* 1925; 109: 214-32.

Salgado BS, Monteiro LN, Rocha NS. Allium species poisoning in dogs and cats. *J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis.* 2011; 17: 4-11.

Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radical Bio Med.* 2002; 33: 1173-85.

Scharte M, Bone H-G, Van Aken H, Meyer J. Increased carbon monoxide in exhaled air of critically ill patients. *Biochem Biophys Res Commun.* 2000; 267: 423-6.

Scharte M, von Ostrowski T, Daudel F, Freise H, Van Aken H, Bone H. Endogenous carbon monoxide production correlates weakly with severity of acute illness. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 117-22.

Schlesinger DP. Methemoglobinemia and anemia in a dog with acetaminophen toxicity. *Can Vet J.* 1995; 36: 515-7.

Schmidt JE, Morgan JI, Rodriguez-Galindo C, Webb DL, Liang H, Tamburro RF. Heme oxygenase-1 messenger RNA expression is induced in peripheral blood mononuclear cells of pediatric cancer patients with systemic inflammatory response syndrome. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5: 554-60.

Schulz B, Mayer-Ronne B, Hartmann K. Methämoglobinämie mit Verdacht auf Acetaminophenvergiftung bei einem Hund. *Tierarztl Prax Ausg K Kleintiere Heimtiere.* 2005; 33 (K): 287-90.

Schuurman M, van Waardenburg D, Da Costa J, Niemarkt H, Leroy P. Severe hemolysis and methemoglobinemia following fava beans ingestion in glucose-6-phosphatase dehydrogenase deficiency-Case report and literature review. *Eur J Pediatr.* 2009; 168: 779-82.

Scott NE, Haskins SC, Aldrich J, Rezende M, Gallagher RM, Henderson MM. Comparison of measured oxyhemoglobin saturation and oxygen content with analyzer-calculated values and hand-calculated values obtained in unsedated healthy dogs. *Am J Vet Res.* 2005; 66: 1273-7.

Sears DA, Udden MM, Thomas LJ. Carboxyhemoglobin levels in patients with sickle-cell anemia: Relationship to hemolytic and vasoocclusive severity. *Am J Med Sci.* 2001; 322: 345-8.

Senol MG, Yildiz S, Ersanli D, Uzun G, Gumus T, Narin Y, Ozkan S, Ayata A. Carbon monoxide-induced cortical visual loss: Treatment with hyperbaric oxygen four years later. *Med Princ Pract.* 2009; 18: 67-9.

Shadnia S, Soltaninejad K, Hassanian-Moghadam H, Sadeghi A, Rahimzadeh H, Zamani N, Ghasemi-Toussi A, Abdollahi M. Methemoglobinemia in aluminum phosphide poisoning. *Hum Exp Toxicol.* 2011; 30: 250-3.

Shahin AA, Tamburro RF, Schmidt JE. Carboxyhemoglobin in pediatric sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. *Clin Intensive Care.* 2000; 11: 311-7.

Shapiro BA, Cane RD, Harrison RA, Wine C, Kavanaugh J. Methemoglobin levels in the patient population of an acute general hospital. *Intensive Care Med* 1982; 8: 295-7.

Shatila W, Clark A. Unexplained hypoxia in a woman presenting with acute on chronic abdominal pain. *Am J Med.* 2013; 126: E1-E2.

Shehadeh N, Dansey R, Seen S, Abella E. Cyclophosphamide-induced methemoglobinemia. *Bone Marrow Transplant.* 2003; 32: 1109-10.

Siemens Healthcare Diagnostics, GmbH (2008) Bedienungshandbuch Rapid Point 400/405

Silva G, Jeney V, Chora A, Larsen R, Balla J, Soares MP. Oxidized hemoglobins are an endogenous proinflammatory agonist that targets vascular endothelial cells. *J Biol Chem.* 2009; 284: 29582-95.

Sinkovic A, Strdin A, Svenssek F. Severe acute copper sulphate poisoning: A case report. *Arh Hig Rada Toksikol.* 2008; 59: 31-5.

Smith MB, Charlton NP, Thomas JJ, Boyle JS, Holstege CP. Severe methemoglobinemia: A case series [abstract]. *Clin Toxicol.* 2009; 47: 481-2.

Sorensen PR. The influence of pH, pCO₂ and concentrations of dyshemoglobins on the oxygen dissociation curve (ODC) of human blood determined by nonlinear least-squares regression-analysis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1990; 50: 163-8.

Soro M, Garcia-Perez ML, Ferrandis R, Aguilar G, Belda FJ. Closed-system anaesthesia for laparoscopic surgery: Is there a risk for carbon monoxide intoxication? *Eur J Anaesthesiol.* 2004; 21: 483-8.

Spicer SS, Hanna CH, Neal PA. A note on methemoglobinemia and Heinz body formation in cats fed commercial crayons. *J Pediatr.* 1948; 33: 739-41.

Spieß W, Weißhaar D, Vojdanovski B. Kohlenmonoxydbelastung bei Empfängern von Blutkonserven. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 1980; 15: 486-93.

Sprung J, Kindscher JD, Wahr JA, Levy JH, Monk TG, Moritz MW, O'Hara PJ. The use of bovine hemoglobin glutamer-250 (Hemopure®) in surgical patients: results of a multicenter, randomized, single-blinded trial. *Anesth Analg.* 2002; 94: 799-808.

Stambach T, Haire K, Soni N, Booth J. Saturday night blue - A case of near fatal poisoning from the abuse of amyl nitrite. *J Accid Emerg Med.* 1997; 14: 339-40.

Stern AW, Lewis RJ, Thompson KS. Toxic smoke inhalation in fire victim dogs. *Vet Pathol.* 2014; 51: 1165-7.

Sulotto F, Romano C, Insana A, Carrubba CM, Cerutti A. Normal values of

carboxyhemoglobinemia and methemoglobinemia in a sample of conscripts. *Med Lav.* 1993; 85: 289-98.

Sun X, Duan Z, Li Y, Chang Q. Detection of carboxyhemoglobin in patients with hepatic encephalopathy due to hepatitis B virus-related cirrhosis. *Chin Med J (Engl).* 2012; 125: 3991-6.

Suttner DM, Dennery PA. Reversal of HO-1 related cytoprotection with increased expression is due to reactive iron. *FASEB J.* 1999; 13: 1800-9.

Suyama H, Morikawa S, Noma-Tanaka S, Adachi H, Kawano Y, Kaneko K, Ishihara S. Methemoglobinemia induced by automobile exhaust fumes. *J Anesth.* 2005; 19: 333-5.

Takaki S, Takeyama N, Kajita Y, Yabuki T, Noguchi H, Miki Y, Inoue Y, Nakagawa T, Noguchi H. Beneficial effects of the heme oxygenase-1/carbon monoxide system in patients with severe sepsis/septic shock. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 42-8.

Taketa F, Smits M, DiBona F, Lessard J. Studies on cat hemoglobin and hybrids with human hemoglobin A*. *Biochemistry.* 1967; 6: 3809-16.

Tanen DA, LoVecchio F, Curry SC. Failure of intravenous N-acetylcysteine to reduce methemoglobin produced by sodium nitrite in human volunteers: A randomized controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2000; 35: 369-73.

Taylor JH, Guthrie AJ, Leisewitz A. The effect of endogenously produced carbon-monoxide on the oxygen status of dogs infected with *Babesia canis*. *J S Afr Vet Med Assoc.* 1991; 62: 153-5.

Taylor JH, Guthrie AJ, Vanderwalt JG, Leisewitz A. The effect of *Babesia canis* induced hemolysis on the canine hemoglobin oxygen dissociation curve. *J S Afr Vet Med Assoc.* 1993; 64: 141-3.

Thunedorf P, Nielsen AL, Brinkenfeldt H, Brahm J, Jensen HAE. Carbon-monoxide in chronic uremia related to erythropoietin treatment and smoking-habits. *Scand J Urol Nephrol*. 1995; 29: 21-5.

Titheradge H, Nolan K, Sivakumar S, Bandi S. Methaemoglobinaemia with G6PD deficiency: Rare cause of persistently low saturations in neonates. *Acta Paediatr*. 2011; 100: e47-e8.

Toelle SP, Boltshauser E, Mossner E, Zurbriggen K, Eber S. Severe neurological impairment in hereditary methaemoglobinaemia type 2. *Eur J Pediatr*. 2004; 163: 207-9.

Touger M, Gallagher EJ, Tyrell J. Relationship between venous and arterial carboxyhemoglobin levels in patients with suspected carbon-monoxide poisoning. *Ann Emerg Med*. 1995; 25: 481-3.

Tran TT, Martin P, Ly H, Balfe D, Mosenifar Z. Carboxyhemoglobin and its correlation to disease severity in cirrhotics. *J Clin Gastroenterol*. 2007; 41: 211-5.

Tsui AK, Dattani ND, Marsden PA, El-Beheiry MH, Grocott HP, Liu E, Biro GP, Mazer CD, Hare GM. Reassessing the risk of hemodilutional anemia: Some new pieces to an old puzzle. *Can J Anaesth*. 2010; 57: 779-91.

Tutuncu AC, Dilmen OK, Utku T, Erbabacan E, Ekici B, Koksall G, Altintas F, Kaya G. The effects of passive smoking on COHb, PaO₂ and PaCO₂ levels and postoperative respiratory complications in children undergoing general anesthesia. *Turk Pediatri Ars*. 2012; 47: 204-9.

Uchida I, Tashiro C, Koo YH, Mashimo T, Yoshiya I. Carboxyhemoglobin and methemoglobin levels in banked blood. *J Clin Anesth*. 1990; 2: 86-90.

Umbreit J. Methemoglobin - It's not just blue: A concise review. *Am J Hematol*. 2007; 82: 134-44.

Vasters FG, Eberhart LHJ, Koch T, Kranket P, Wulf H, Morin AM. Risk factors for prilocaine-induced methaemoglobinaemia following peripheral regional anaesthesia. *Eur J Anaesthesiol.* 2006; 23: 760-5.

Vaughn L, Beckel N. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 1: Burn classification and pathophysiology. *J Vet Emerg Crit Care.* 2012; 22: 179-86.

Vaughn L, Beckel N, Walters P. Severe burn injury, burn shock, and smoke inhalation injury in small animals. Part 2: Diagnosis, therapy, complications, and prognosis. *J Vet Emerg Crit Care.* 2012; 22: 187-200.

Vevelstad M, Morild I. Lethal methemoglobinemia and automobile exhaust inhalation. *Forensic Sci Int.* 2009; 187: E1-E5.

von Issekutz B. Studien über Methämoglobinbildung. XVI. Mitteilung: "Normales" Methämoglobin bei Katzen. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol Exp Pathol.* 1939; 193: 567-8.

Vreman HJ, Mahoney JJ, Vankessel AL, Stevenson DK. Carboxyhemoglobin as measured by gas chromatography and with the IL-282 and IL-482 co-oximeters. *Clin Chem.* 1988; 34: 2562-6.

Wagner KA, Gibbon KJ, Strom TL, Kurian JR, Trepanier LA. Adverse effects of EMLA (lidocaine/prilocaine) cream and efficacy for the placement of jugular catheters in hospitalized cats. *J Feline Med Surg.* 2006; 8: 141-4.

Wald NJ, Idle M, Boreham J, Bailey A. Carbon monoxide in breath in relation to smoking and carboxyhaemoglobin levels. *Thorax.* 1981; 36: 366-9.

Wallace KL, Curry SC. Postcollection rise in methemoglobin level in frozen blood specimens. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2002; 40: 91-4.

Weingarten TN, Gleich SJ, Craig JR, Sprung J. Methemoglobinemia in the setting of chronic transdermal lidocaine patch use. *Pain Med.* 2012; 13: 976-7.

Weiss D, McClay C, Christopher M, Murphy M, Perman V. Effects of propylene glycol-containing diets on acetaminophen-induced methemoglobinemia in cats. *J Am Vet Med Assoc.* 1990; 196: 1816-9.

Westphal M, Eletr D, Bone HG, Ertmer C, Weber TP, Van Aken H, Booke M. Arteriovenous carboxyhemoglobin difference in critical illness: Fiction or fact? *Biochem Biophys Res Commun.* 2002; 299: 479-82.

Westphal M, Morita N, Enkhbaatar P, Murakami K, Traber L, Traber DL. Carboxyhemoglobin formation following smoke inhalation injury in sheep is interrelated with pulmonary shunt fraction. *Biochem Biophys Res Commun.* 2003; 311: 754-8.

Whited C, Cohen SM. Nasal tetracaine spray-induced methemoglobinemia. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012; 146: 678-9.

Widdop B. Analysis of carbon monoxide. *Ann Clin Biochem.* 2002; 39: 378-91.

Wolak E, Byerly FL, Mason T, Cairns BA. Methemoglobinemia in critically ill burned patients. *Am J Crit Care.* 2005; 14: 104-8.

Wray JD. Methaemoglobinaemia caused by hydroxycarbamide (hydroxyurea) ingestion in a dog. *J Small Anim Pract.* 2008; 49: 211-5.

Wright RO, Magnani B, Shannon MW, Woolf AD. N-acetylcysteine reduces methemoglobin in vitro. *Ann Emerg Med.* 1996; 28: 499-503.

Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD. Methemoglobinemia: Etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med.* 1999; 34: 646-56.

Yamato O, Sugiyama Y, Matsuura H, Lee K-W, Goto K, Hossain MA, Maede Y, Yoshihara T. Isolation and identification of sodium 2-propenyl thiosulfate from boiled garlic (*Allium sativum*) that oxidizes canine erythrocytes. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2003; 67: 1594-6.

Yamato O, Kasai E, Katsura T, Takahashi S, Shiota T, Tajima M, Yamasaki M, Maede Y. Heinz body hemolytic anemia with eccentrocytosis from ingestion of Chinese chive (*Allium tuberosum*) and garlic (*Allium sativum*) in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc*. 2005; 41: 68-73.

Yamaya M, Sekizawa K, Ishizuka S, Monma M, Mizuta K, Sasaki H. Increased carbon monoxide in exhaled air of subjects with upper respiratory tract infections. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158: 311-4.

Yamoto O, Maede Y. Susceptibility to onion-induced hemolysis in dogs with hereditary high erythrocyte reduced glutathione and potassium concentrations. *Am J Vet Res*. 1992; 53: 134-7.

Yanaral F, Aslan AR, Cubuk A, Kokbiyik MT, Sengor F. Methemoglobinemia in a newborn induced by administration of prilocaine during circumcision. *Nobel Med*. 2013; 9: 142-4.

Yasuda H, Yamaya M, Yanai M, Ohrai T, Sasaki H. Increased blood carboxyhaemoglobin concentrations in inflammatory pulmonary diseases. *Thorax*. 2002; 57: 779-83.

Yasuda H, Yamaya M, Ebihara S, Sasaki T, Inoue D, Kubo H, Sasaki H, Suzuki S. Arterial carboxyhemoglobin concentrations in elderly patients with operable non-small cell lung cancer. *J Am Geriatr Soc*. 2004; 52: 1592-3.

Yeo TW, Lampah DA, Kenangalem E, Tjitra E, Price RN, Anstey NM. Increased carboxyhemoglobin in adult falciparum malaria is associated with disease severity and mortality. *J Infect Dis*. 2013; 208: 813-7.

Yin H, Fang J, Liao L, Maeda H, Su Q. Upregulation of heme oxygenase-1 in colorectal cancer patients with increased circulation carbon monoxide levels, potentially affects chemotherapeutic sensitivity. *BMC cancer*. 2014; 14: 436-49.

Zaks KL, Tan EO, Thrall MA. Heinz body anemia in a dog that had been sprayed with skunk musk. *J Am Vet Med Assoc*. 2005; 226: 1516--8.

Zaldivar-Lopez S, Chisnell HK, Couto CG, Westendorf-Stingle N, Marin LM, Iazbik MC, Cooper ES, Wellman ML, Muir WW. Blood gas analysis and cooximetry in retired racing Greyhounds. *J Vet Emerg Crit Care*. 2011; 21: 24-8.

Zengin S, Yilmaz M, Al B, Yildirim C, Yavuz E, Akcali A. Therapeutic red cell exchange for severe carbon monoxide poisoning. *J Clin Apher*. 2013; 28: 337-40.

Zerez CR, Lachant NA, Tanaka KR. Impaired erythrocyte methemoglobin reduction in sickle cell disease: Dependence of methemoglobin reduction on reduced nicotinamide adenine dinucleotide content. *Blood*. 1990; 76: 1008-14.

Ziemann-Gimmel P, Schwartz DE. Increased carboxyhemoglobin in a patient with a large retroperitoneal hematoma. *Anesth Analg*. 2004; 99: 1800-2.

Zijlstra W, Buursma A, Zwart A. Performance of an automated six-wavelength photometer (Radiometer OSM3) for routine measurement of hemoglobin derivatives. *Clin Chem*. 1988; 34: 149-52.

Zijlstra WG, Buursma A. Spectrophotometry of hemoglobin: A comparison of dog and man. *Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol*. 1987; 88: 251-5.

Zijlstra WG, Maas AHJ, Moran RF. Definition, significance and measurement of quantities pertaining to the oxygen carrying properties of human blood. *Scand J Clin Lab Invest*. 1996; 56: 27-45.

Zwart A, Van Kampen E, Zijlstra W. Results of routine determination of

clinically significant hemoglobin derivatives by multicomponent analysis. Clin Chem. 1986; 32: 972-8.

IX. ANHANG

Tabelle 8: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der ersten vorhandenen Cooximetrieergebnisse zwischen überlebenden und nicht überlebenden Hunden.

n – Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO_3^- – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 – Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HF (min^{-1})	733	108 (30 – 280) [84 – 125]	88	120 (48 – 280) [100 – 150]	0,003
AF (min^{-1})	648	36 (12 – 160) [25 – 160]	83	48 (12 – 160) [24 – 80]	0,1106
T ($^{\circ}\text{C}$)	814	38,6 (33,4 – 41,7) [38,3 – 39,0]	96	38,5 (34,0 – 41,4) [38,0 – 39,0]	0,0221
KFZ (sec)	721	1,5 (0,5 – 3,5) [1,5 – 1,5]	80	1,5 (0,5 – 3,0) [1,5 – 2,0]	0,0022
Dehydr. (%)	593	0,0 (0,0 – 11,0) [0,0 – 5,0]	70	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	< 0,0001
TP (g/l)	539	59,6 (23,1 – 113,4) [54,0 – 64,4]	58	57,9 (27,2 – 100,4) 51,7 – 63,1]	0,1096

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
Lac (mmol/l)	51	2,8 (0,9 – 9,3) [2,1 – 3,9]	20	3,7 (0,9 – 8,7) [2,2 – 4,6]	0,413
HCO₃⁻ (mmol/l)	813	22,1 (11,1 – 35,8) [20,6 – 23,4]	96	20,5 (2,4 – 28,2) [17,3 – 22,5]	<0,0001
BE (mmol/l)	814	-2,5 (-17,9 – 20,8) [-4,6 – -0,3]	97	-4,0 (-31,8 – 6,8) [-8,3 – 1,5]	<0,0001
Hkt BG (l/l)	816	0,49 (0,06 – 0,70) [0,43 – 0,55]	97	0,43 (0,13 – 0,63) [0,35 – 0,53]	<0,0001
Hkt Sys (l/l)	727	0,447 (0,066 – 0,670) [0,391 – 0,492]	92	0,395 (0,135 – 0,615) [0,308 – 0,461]	<0,0001
Hb (mmol/l)	816	10,3 (1,3 – 14,7) [9,0 – 11,6]	97	9,0 (2,8 – 14,4) [7,2 – 11,1]	<0,0001
OHb (%)	816	67,2 (10,6 – 96,3) [54,7 – 78,4]	97	59,4 (12,0 – 92,0) [42,1 – 71,9]	<0,0001
COHb (%)	816	3,0 (0,7 – 4,9) [2,6 – 3,4]	97	3,3 (0,9 – 4,8) [2,9 – 3,7]	<0,0001
MetHb (%)	816	0,7 (0,0 – 3,9) [0,5 – 1,0]	97	0,6 (0,0 – 3,8) [0,3 – 0,9]	0,0255
pH	814	7,361 (7,042 – 7,558) [7,336 – 7,389]	97	7,336 (6,606 – 7,500) [7,273 – 7,370]	<0,0001
pCO₂ (mmHg)	815	41,0 (15,7 – 69,4) [37,1 – 45,6]	97	40,6 (21,2 – 85,6) [36,3 – 46,9]	0,7403
pO₂ (mmHg)	813	43,4 (14,0 – 138,3) [36,0 – 52,3]	96	38,9 (15,8 – 86,0) [31,1 – 49,0]	0,0099

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
AnGap (mmol/l)	810	17,0 (-2,8 – 34,9) [14,8 – 19,1]	96	19,6 (3,8 – 44,4) [15,5 – 24,2]	<0,0001
WBC (10³/μl)	725	11,00 (0,48 – 57,27) [8,10 – 14,82]	92	14,31 (0,14 – 85,27) [9,10 – 24,64]	0,0002
Stäbe (10³/μl)	121	0,66 (0,00 – 24,05) [0,15 – 1,98]	30	1,48 (0,00 – 8,53) [0,52 – 3,98]	0,0354
SIRS	816	1 (0 – 4) [0 – 2]	97	2 (0 – 4) [1 – 2]	<0,0001

Tabelle 9: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der ersten vorhandenen Cooximetrieergebnisse zwischen überlebenden und nicht überlebenden Katzen.

n – Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO₃⁻ – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO₂ – Kohlendioxidpartialdruck; pO₂ – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HF (min⁻¹)	400	180 (80 – 280) [160 – 200]	109	160 (40 – 250) [147 – 200]	0,0257
AF (min⁻¹)	369	40 (12 – 160) [28 – 53]	103	36 (16 – 140) [24 – 48]	0,1156

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
T (°C)	436	38,5 (33,0 – 41,2) [38,1 – 39,1]	121	38,0 (32,0 – 40,8) [37,2 – 38,6]	<0,0001
KFZ (sec)	358	1,5 (0,5 – 3,0) [1,5 – 1,5]	74	1,5 (1,5 – 3,5) [1,5 – 1,5]	<0,0001
Dehydr. (%)	356	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	93	7,0 (0,0 – 12,0) [5,0 – 8,0]	<0,0001
TP (g/l)	303	71,9 (23,8 – 128,7) [64,0 – 77,6]	77	66,8 (26,2 – 111,0) [58,2 – 75,5]	0,0124
Lac (mmol/l)	2	5,0 (3,2 – 6,6)	5	3,8 (3,0 – 9,5) [3,1 – 7,0]	0,8571
HCO₃⁻ (mmol/l)	435	19,7 (7,9 – 39,2) [18,0 – 21,3]	121	18,2 (3,6 – 35,8) [14,6 – 21,1]	0,0008
BE (mmol/l)	435	-5,3 (-22,5 – 19,6) [-7,8 – -3,2]	121	-7,1 (-32,9 – 16,2) [-12,7 – -2,7]	0,0039
Hkt BG (l/l)	436	0,41 (0,07 – 0,64) [0,36 – 0,46]	121	0,35 (0,09 – 0,55) [0,27 – 0,41]	<0,0001
Hkt Sys (l/l)	406	0,380 (0,080 – 0,600) [0,330 – 0,430]	111	0,330 (0,120 – 0,530) [0,250 – 0,400]	<0,0001
Hb (mmol/l)	436	8,6 (1,4 – 13,4) [7,5 – 9,6]	121	7,4 (1,9 – 11,6) [5,8 – 8,7]	<0,0001
OHb (%)	436	56,4 (13,6 – 92,9) [42,3 – 69,7]	120	47,9 (10,6 – 89,6) [36,3 – 61,6]	0,0003
COHb (%)	436	2,2 (0,0 – 5,2) [1,6 – 2,6]	121	2,3 (0,0 – 5,0) [1,8 – 2,7]	0,2377

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
MetHb (%)	436	0,5 (0,0 – 4,2) [0,3 – 0,8]	121	0,6 (0,0 – 3,0) [0,3 – 1,0]	0,0052
pH	436	7,321 (6,950 – 7,488) [7,226 – 7,352]	121	7,292 (6,652 – 7,519) [7,206 – 7,338]	0,0001
pCO2 (mmHg)	436	41,8 (18,0 – 97,6) [37,4 – 46,2]	121	41,2 (25,0 – 81,2) [35,7 – 48,6]	0,8603
pO2 (mmHg)	436	43,6 (19,1 – 97,3) [36,0 – 51,3]	120	38,4 (18,1 – 140,5) [31,4 – 48,6]	0,0021
AnGap (mmol/l)	434	19,1 (7,3 – 43,2) [17,0 – 21,7]	116	19,1 (4,2 – 49,8) [16,2 – 24,4]	0,7185
WBC (10³/μl)	406	10,51 (0,29 – 55,85) [7,40 – 14,60]	111	13,02 (1,80 – 50,82) [8,52 – 19,09]	0,0026
Stäbe (10³/μl)	90	0,57 (0,00 – 34,88) [0,17 – 1,79]	38	1,66 (0,00 – 11,85) [0,33 – 2,46]	0,0191
SIRS	436	1 (0 – 3) [0 – 2]	121	1 (0 – 3) [1 – 2]	0,0012

Tabelle 10: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen zwischen überlebenden und nicht überlebenden Hunden.

n – Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO_3^- – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 – Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HF (min^{-1})	712	104 (32 – 280) [84 – 127]	87	120 (48 – 280) [100 – 142]	<0,0001
AF (min^{-1})	632	36 (12 – 160) [24 – 160]	81	48 (12 – 160) [24 – 101]	0,7176
T ($^{\circ}\text{C}$)	38,6	807 (33,4 – 41,1) [38,3 – 39,0]	104	38,5 (34,0 – 41,4) [37,9 – 38,9]	0,007
KFZ (sec)	697	1,5 (0,5 – 3,5) [1,5 – 1,5]	81	1,5 (0,5 – 3,5) [1,5 – 2,0]	0,0062
Dehydr. (%)	566	0,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 5,0]	68	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	<0,0001
TP (g/l)	497	59,6 (23,1 – 113,4) [54,0 – 64,2]	55	58,0 (27,2 – 100,4) [51,9 – 64,0]	0,2714
Lac (mmol/l)	55	2,7 (0,9 – 9,3) [1,7 – 3,6]	19	3,7 (0,9 – 8,7) [2,3 – 4,5]	0,0787

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HCO₃⁻ (mmol/l)	807	22,1 (8,3 – 35,8) [20,8 – 23,4]	103	20,4 (2,4 – 28,3) [17,6 – 22,5]	<0,0001
BE (mmol/l)	808	-2,4 (-24,8 – 20,8) [-4,6 – -0,3]	104	-4,7 (-31,8 – 6,8) [-8,3 – -1,5]	<0,0001
Hkt BG (l/l)	809	0,49 (0,06 – 0,70) [0,42 – 0,55]	104	0,41 (0,08 – 0,66) [0,31 – 0,52]	<0,0001
Hkt Sys (l/l)	686	0,444 (0,066 – 0,678) [0,389 – 0,492]	93	0,375 (0,135 – 0,615) [0,287 – 0,452]	<0,0001
Hb (mmol/l)	809	10,3 (1,3 – 14,7) [8,9 – 11,6]	104	8,7 (1,7 – 14,0) [6,6 – 10,9]	<0,0001
OHb (%)	809	68,9 (10,6 – 97,7) [56,1 – 80,3]	104	60,8 (12,6 – 96,1) [42,2 – 74,5]	0,0002
COHb (%)	809	3,0 (0,2 – 4,9) [2,6 – 3,3]	104	3,3 (0,9 – 5,8) [2,9 – 3,7]	<0,0001
MetHb (%)	809	0,8 (0,0 – 3,9) [0,5 – 1,0]	104	0,7 (0,1 – 3,8) [0,4 – 1,0]	0,4236
pH	808	7,364 (7,020 – 7,558) [7,338 – 7,390]	104	7,340 (6,606 – 7,461) [7,276 – 7,374]	< 0,0001
pCO₂ (mmHg)	809	40,8 (21,8 – 68,0) [37,1 – 45,3]	104	40,5 (18,2 – 85,6) [34,4 – 47,2]	0,7396
pO₂ (mmHg)	805	44,7 (14,0 – 277,4) [36,7 – 55,2]	103	39,5 (19,2 – 258,0) [31,0 – 53,4]	0,0168
AnGap (mmol/l)	804	16,8 (-2,8 – 31,6) [14,5 – 19,1]	101	19,2 (3,8 – 44,4) [14,9 – 22,3]	0,0002

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	684	11,08 (0,48 – 57,27) [8,16 – 15,1]	93	13,27 (0,42 – 85,27) [9,01 – 25,25]	0,0021
Stäbe ($10^3/\mu\text{l}$)	106	0,58 (0,00 – 24,05) [0,16 – 2,06]	30	1,23 (0,00 – 8,53) [0,34 – 3,98]	0,0725
SIRS	809	1 (0 – 4) [0 – 2]	104	2 (0 – 4) [1 – 3]	<0,0001

Tabelle 13: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen überlebenden und nicht überlebenden Hunden.

n – Anzahl der Hunde, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO_3^- – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 – Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	N	Median (min – max) [IQR]	
HF (min^{-1})	716	104 (32 – 280) [84 – 124]	88	120 (48 – 280) [101 – 150]	<0,0001
AF (min^{-1})	630	36 (12 – 160) [25 – 160]	83	48 (12 – 160) [26 – 120]	0,2473
T ($^{\circ}\text{C}$)	809	38,6 (33,4 – 41,1) [38,3 – 39,0]	101	38,5 (34,0 – 41,4) [37,9 – 39,0]	0,225

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	N	Median (min – max) [IQR]	
KFZ (sec)	699	1,5 (0,5 – 3,5) [1,5 – 1,5]	81	1,5 (0,5 – 3,0) [1,5 – 2,0]	0,0182
Dehydr. (%)	567	0,0 (0,0 – 11,0) [0,0 – 5,0]	67	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	<0,0001
TP (g/l)	511	59,6 (25,0 – 113,4) [53,9 – 64,1]	57	58,0 (27,2 – 100,4) [52,6 – 63,8]	0,2858
Lac (mmol/l)	46	2,5 (0,0 – 10,4) [1,6 – 3,4]	17	3,7 (1,2 – 8,7) [2,3 – 5,1]	0,0464
HCO₃⁻ (mmol/l)	808	22,3 (11,1 – 35,8) [20,8 – 23,4]	101	20,4 (2,4 – 30,0) [17,5 – 22,6]	<0,0001
BE (mmol/l)	809	-2,2 (-17,9 – 20,8) [-4,3 – -0,2]	102	-3,9 (-31,8 – 7,6) [-8,1 – -1,3]	<0,0001
Hkt BG (l/l)	811	0,48 (0,07 – 0,70) [0,42 – 0,55]	101	0,42 (0,08 – 0,68) [0,32 – 0,52]	<0,0001
Hkt Sys(l/l)	695	0,444 (0,066 – 0,620) [0,390 – 0,491]	92	0,385 (0,123 – 0,615) [0,283 – 0,449]	<0,0001
Hb (mmol/l)	811	10,2 (1,5 – 14,7) [8,9 – 11,6]	102	8,9 (1,7 – 14,4) [6,7 – 10,9]	<0,0001
OHb (%)	811	66,1 (10,6 – 95,8) [53,6 – 76,7]	102	57,3 (12,6 – 90,9) [41,9 – 70,8]	<0,0001
COHb (%)	811	3,1 (0,7 – 6,4) [2,7 – 3,5]	102	3,4 (0,9 – 5,8) [3,0 – 3,7]	<0,0001
MetHb (%)	811	0,7 (0,0 – 3,1) [0,4 – 0,9]	102	0,7 (0,0 – 3,8) [0,3 – 0,9]	0,2086

	Überlebende Hunde		Nicht überlebende Hunde		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	N	Median (min – max) [IQR]	
pH	809	7,363 (7,042 – 7,558) [7,338 – 7,389]	102	7,342 (6,606 – 7,500) [7,284 – 7,370]	<0,0001
pCO₂ (mmHg)	810	41,6 (21,8 – 69,4) [37,6 – 45,8]	102	41,0 (21,2 – 85,6) [35,6 – 47,1]	0,5135
pO₂ (mmHg)	807	42,3 (14,0 – 108,9) [35,0 – 50,9]	101	37,9 (19,2 – 86,0) [30,7 – 48,1]	0,0065
AnGap (mmol/l)	805	16,8 (-5,0 – 39,6) [14,2 – 19,0]	101	19,0 (3,8 – 44,4) [14,8 – 22,6]	0,0002
WBC (10³/μl)	693	11,03 (0,48 – 57,27) [8,10 – 14,94]	92	14,61 (0,14 – 85,27) [9,22 – 24,64]	0,0001
Stäbe (10³/μl)	119	0,69 (0,00 – 24,05) [0,16 – 1,92]	30	1,59 (0,00 – 14,51) [0,59 – 4,36]	0,0064
SIRS	811	1 (0 – 4) [0 – 2]	102	2 (0 – 4) [1 – 2]	<0,0001

Tabelle 16: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Methämoglobinkonzentrationen zwischen überlebenden und nicht überlebenden Katzen.

n – Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – 1Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO_3^- – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 – Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HF (min^{-1})	382	180 (80 – 280) [160 – 200]	116	176 (80 – 250) [148 – 200]	0,1542
AF (min^{-1})	349	40 (12 – 160) [28 – 52]	111	32 (16 – 140) [24 – 44]	0,0231
T ($^{\circ}\text{C}$)	424	38,6 (33,0 – 41,2) [38,1 – 39,1]	133	38,0 (33,1 – 40,8) [37,3 – 38,5]	<0,0001
KFZ (sec)	344	1,5 (1,0 – 3,0) [1,5 – 1,5]	80	1,5 (1,5 – 3,5) [1,5 – 2,0]	<0,0001
Dehydr. (%)	342	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	99	7,0 (0,0 – 12,0) [5,0 – 8,0]	<0,0001
TP (g/l)	278	71,0 (23,8 – 128,7) [63,1 – 77,1]	68	66,8 (26,2 – 101,5) [59,1 – 75,0]	0,0372
Lac (mmol/l)	1	3,4	4	3,5 (3,0 – 9,5) [3,0 – 8,1]	keine Analyse erfolgt (n zu klein)

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HCO₃⁻ (mmol/l)	423	19,9 (9,1 – 34,8) [18,1 – 21,5]	133	18,4 (4,0 – 35,8) [14,8 – 21,7]	0,0008
BE (mmol/l)	423	-5,0 (-21,2 – 15,8) [-7,3 – -3,0]	133	-6,7 (-32,9 – 16,2) [-12,2 – -2,2]	0,0023
Hkt BG (l/l)	424	0,40 (0,07 – 0,64) [0,35 – 0,45]	133	0,32 (0,09 – 0,57) [0,26 – 0,39]	<0,0001
Hkt Sys (l/l)	367	0,380 (0,080 – 0,600) [0,330 – 0,420]	107	0,320 (0,120 – 0,530) [0,250 – 0,390]	<0,0001
Hb (mmol/l)	424	8,4 (1,4 – 13,4) [7,3 v 9,5]	133	6,8 (1,9 – 12,1) [5,4 – 8,3]	<0,0001
OHb (%)	424	55,2 (13,1 – 92,9) [40,2 – 69,6]	132	47,9 (8,0 – 97,2) [34,6 – 61,7]	0,0011
COHb (%)	424	2,2 (0,0 – 5,2) [1,6 – 2,6]	133	2,2 (0,0 – 5,0) [1,7 – 2,7]	0,5615
MetHb (%)	424	0,5 (0,0 – 4,2) [0,3 – 0,8]	133	0,7 (0,0 – 3,0) [0,3 – 1,0]	0,0012
pH	423	7,324 (6,994 – 7,488) [7,270 – 7,356]	133	7,290 (6,650 – 7,560) [7,210 – 7,340]	<0,0001
pCO₂ (mmHg)	423	42,1 (18,0 – 87,6) [37,7 – 46,4]	133	41,8 (24,0 – 81,2) [36,2 – 48,6]	0,9221
pO₂ (mmHg)	423	43,1 (18,1 – 97,3) [35,1 – 51,0]	132	38,9 (14,4 – 236,1) [32,2 – 48,1]	0,0090
AnGap (mmol/l)	422	18,9 (7,3 – 40,6) [16,8 – 21,5]	130	19,0 (1,8 – 49,8) [16,2 – 23,8]	0,5329

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
WBC ($10^3/\mu\text{l}$)	367	10,63 (1,23 – 51,29) [7,44 – 14,56]	106	13,45 (2,23 – 50,82) [8,56 – 19,35]	0,0010
Stäbe ($10^3/\mu\text{l}$)	81	0,51 (0,00 – 34,88) [0,17 – 1,69]	39	1,18 (0,00 – 11,85) [0,33 – 2,50]	0,0132
SIRS	424	1 (0 – 4) [0 – 2]	133	1 (0 – 4) [1 – 2]	0,0012

Tabelle 19: Vergleich der Ergebnisse der Vitalparameter und Blutuntersuchungen zum Zeitpunkt der höchsten gemessenen Carboxyhämoglobinkonzentrationen zwischen überlebenden und nicht überlebenden Katzen.

n – Anzahl der Katzen, bei denen die Variable erhoben wurde; min – Minimalwert; max – Maximalwert; IQR – Interquartilsabstand; HF – Herzfrequenz; AF – Atemfrequenz; T – Körpertemperatur; KFZ – kapilläre Rückfüllungszeit; Dehydr. – Dehydratation; TP – Totalprotein; Lac – Laktat; HCO_3^- – Bikarbonat; BE – Base excess; Hkt BG – Hämatokrit gemessen mittels Siemens Rapid Point; Hkt Sys – Hämatokrit gemessen mittels Sysmex XT-2000i (Sysmex GmbH, Norderstedt, Deutschland); tHb – Gesamthämoglobinkonzentration; OHb – Oxyhämoglobinanteil; COHb – Carboxyhämoglobinanteil; MetHb – Methämoglobinanteil; pH – negativ dekadischer Logarithmus Wasserstoffionenkonzentration; pCO_2 – Kohlendioxidpartialdruck; pO_2 – Sauerstoffpartialdruck; AnGap – Anionenlücke; WBC – Leukozytenzahl; Stäbe – Anzahl der stabkernigen neutrophilen Granulozyten; SIRS – Anzahl der erfüllten SIRS Kriterien.

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
HF (min^{-1})	386	180 (96 – 280) [160 – 200]	111	176 (40 – 250) [148 – 200]	0,0641
AF (min^{-1})	354	40 (12 – 160) [28 – 54]	107	34 (16 – 140) [24 – 44]	0,0154
T ($^{\circ}\text{C}$)	429	38,6 (33,0 – 40,8) [38,1 – 39,1]	128	38,0 (32,0 – 40,8) [37,3 – 38,6]	<0,0001

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
KFZ (sec)	343	1,5 (1,0 – 3,0) [1,5 – 1,5]	75	1,5 (1,5 – 3,5) [1,5 – 2,0]	<0,0001
Dehydr. (%)	343	5,0 (0,0 – 10,0) [0,0 – 6,0]	98	7,0 (0,0 – 12,0) [5,0 – 8,0]	<0,0001
TP (g/l)	277	71,0 (23,8 – 128,7) [63,8 – 77,2]	72	66,7 (26,2 – 111,0) [57,3 – 74,0]	0,0083
Lac (mmol/l)	2	4,0 (3,4 – 4,5)	5	3,8 (3,0 – 9,5) [3,1 – 7,0]	0,8571
HCO₃⁻ (mmol/l)	428	19,9 (7,9 – 39,2) [18,2 – 21,5]	128	18,8 (4,0 – 35,8) [14,8 – 21,4]	0,0002
BE (mmol/l)	428	-5,0 (-22,5 – 19,6) [-7,1 – -2,8]	128	-6,2 (-32,9 – 16,2) [-12,2 – -2,3]	0,0016
Hkt BG (l/l)	429	0,40 (0,07 – 0,64) [0,35 – 0,45]	128	0,34 (0,09 – 0,60) [0,26 – 0,40]	<0,0001
Hkt Sys (l/l)	374	0,380 (0,090 – 0,600) [0,330 – 0,425]	105	0,320 (0,120 – 0,533) [0,250 – 0,400]	<0,0001
Hb (mmol/l)	429	8,5 (1,5 – 13,4) [7,4 – 9,5]	128	7,2 (1,9 – 12,6) [5,6 – 8,4]	<0,0001
OHb (%)	428	54,5 (13,6 – 92,9) [40,2 – 67,48]	127	44,5 (10,6 – 89,6) [33,0 – 60,9]	<0,0001
COHb (%)	429	2,3 (0,0 – 5,2) [1,7 – 2,8]	128	2,4 (0,0 – 5,3) [1,9 – 2,9]	0,2009
MetHb (%)	429	0,5 (0,0 – 3,0) [0,3 – 0,8]	128	0,7 (0,0 – 3,0) [0,3 – 1,0]	0,0017

	Überlebende Katzen		Nicht überlebende Katzen		p-Wert
	n	Median (min – max) [IQR]	n	Median (min – max) [IQR]	
pH	428	7,323 (6,950 – 7,488) [7,276 – 7,353]	128	7,285 (6,652 – 7,519) [7,210 – 7,338]	<0,0001
pCO₂ (mmHg)	428	42,4 (18,0 – 87,6) [38,3 – 46,4]	128	42,1 (27,7 – 81,2) [36,8 – 48,8]	0,8513
pO₂ (mmHg)	428	42,6 (19,1 – 97,3) [35,4 – 50,0]	127	37,4 (18,1 – 140,5) [30,6 – 47,7]	0,0004
AnGap (mmol/l)	427	19,0 (7,3 – 40,6) [16,8 – 21,5]	123	19,0 (4,2 – 49,8) [16,2 – 23,7]	0,8307
WBC (10³/µl)	372	10,58 (1,23 – 55,85) [7,42 – 14,98]	105	13,70 (1,80 – 50,82) [8,75 – 19,39]	0,0004
Stäbe (10³/µl)	82	0,50 (0,00 – 34,88) [0,16 – 1,85]	41	1,18 (0,00 – 11,85) [0,45 – 2,48]	0,0080
SIRS	429	1 (0 – 4) [0 – 2]	128	1 (0 – 4) [1 – 2]	0,0071

X. DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Johannes Hirschberger und Herrn Dr. René Dörfelt für die Bereitstellung des Dissertationsthemas und ihre unermüdlichen Hilfestellungen beim Erstellen dieses Manuskripts.

Ein Dankeschön geht auch an Frau Prof. Dr. Katrin Hartmann für das Ermöglichen dieser Arbeit an Ihrem Lehrstuhl.

Abschließend möchte ich mich herzlichst bei allen Mitarbeitern der MTK und insbesondere den Damen im klinikeigenen Labor und den Damen an der Anmeldung für die Unterstützung bei der Durchsicht der Krankenunterlagen bedanken.